

**MODULATION DES UNSPEZIFISCHEN IMMUNSYSTEMS
DURCH NIEDRIG DOSIERTE PHYTOTHERAPEUTISCHE
KOMBINATIONSPRÄPARATE**

Disbui. München

1987

Eva-Maria Rosenhuber

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität München

Vorstand Prof. Dr. A. Doenicke

**MODULATION DES UNSPEZIFISCHEN IMMUNSYSTEMS
DURCH NIEDRIG DOSIERTE PHYTOTHERAPEUTISCHE
KOMBINATIONSPRÄPARATE**

Dissertation

**zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Eva-Maria Rosenhuber

aus

Isen

1987

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Forth

Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.12.1987

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. PROBLEMSTELLUNG

III. MATERIAL UND METHODE

1. Vorversuche
 - 1.1. Allgemeines
 - 1.2. Erster Vorversuch
 - 1.2.1. Dosierung
 - 1.2.2. Versuchsablauf
 - 1.2.3. Prüfung auf Objektivität
 - 1.3. Zweiter Vorversuch
 - 1.3.1. Dosierung
 - 1.3.2. Versuchsablauf
2. Hauptversuch
 - 2.1. Allgemeines
 - 2.2. Medikament und Dosierung
 - 2.3. Probanden
 - 2.3.1. Einschlußkriterien
 - 2.3.2. Probandengruppen
 - 2.3.3. Ethik und Teilnehmerinformation
 - 2.4. Versuchsablauf
 - 2.5. Zielvariablen und Bestimmungsmethoden
 - 2.5.1. Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten
 - 2.5.2. Immunglobuline der Klassen A, G und M
 - 2.5.3. Hämatologische Parameter
 - 2.5.4. Klinisch-chemische Parameter
 - 2.5.5. Blutkörperchensenkungsreaktion
 - 2.6. Statistik
 - 2.7. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

IV. ERGEBNISSE

1. Vorversuche
 - 1.1. Erster Vorversuch
 - 1.1.1. Änderung der Phagozytose-Aktivität
 - 1.1.2. Änderung der Phagozytose-Aktivität im Verlauf eines Tages
 - 1.1.3. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.v.-Injektion
 - 1.1.4. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei oraler Medikation
 - 1.1.5. Prüfung der Objektivität
 - 1.2. Zweiter Vorversuch
 - 1.2.1. Änderung der Phagozytose-Aktivität
 - 1.2.2. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.v.-Injektion
 - 1.2.3. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.m.-Injektion
2. Hauptversuch
 - 2.1. Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten
 - 2.1.1. Prozentuale Phagozytose-Änderung
 - 2.1.2. Friedmann-Test mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox
 - 2.1.3. U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney
 - 2.1.4. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse
 - 2.2. Immunglobuline
 - 2.3. Hämatologische Parameter
 - 2.4. Klinisch-chemische Parameter
 - 2.5. Blutkörperchensenkungsreaktion
 - 2.6. Befindlichkeits-, Verlaufs- und Abschlußbefragungsbögen
 - 2.7. Nachbefragung

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. ANHANG UND TABELLEN

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

IX. LEBENS LAUF

I. EINLEITUNG

Ein integriertes Abwehrsystem, dessen humorale und zelluläre Komponenten in einer abgestimmten Reihenfolge eingreifen, ist allen höher entwickelten Lebewesen zueigen. Dieses Abwehrsystem läßt sich grob einteilen in ein unspezifisches System, dessen humorale (Lysozym, Properdin, Interferon) und zelluläre Faktoren gegen eine Vielzahl von Erregern gerichtet sind (= Resistenz), und in ein spezifisches System, dessen humorale und zelluläre Faktoren gegen ganz bestimmte Erreger gerichtet sind (= Immunität). Im zeitlichen Ablauf treten zuerst die unspezifischen Abwehrmechanismen in Aktion, gefolgt von den spezifischen, falls es den unspezifischen nicht gelingt, die Erregerinvasion zu stoppen oder lokal zu begrenzen. Die spezifischen Immunitätsvorgänge werden durch die unspezifischen Mechanismen induziert. Sie benötigen die dadurch gewonnene Zeitspanne, um zu einer nachhaltigen Entfaltung ihrer Wirksamkeit zu gelangen. Dies zeigt, daß beide Systeme eng miteinander verknüpft sind und viele Wechselbeziehungen zwischen dem spezifischen und dem unspezifischen System bestehen, sowohl auf zellulärer, als auch auf humoraler Ebene. Hieraus wird auch die Bedeutung des unspezifischen Systems für den Makroorganismus erkennbar (3).

Der wichtigste Funktionsträger des unspezifischen zellulären Abwehrsystems ist der neutrophile Granulozyt, auch polymorphkerniger Leukozyt oder Mikrophage genannt. Er macht etwa 50 - 70 % aller Leukozyten im Blut des Gesunden aus. Er stammt aus dem Knochenmark, hat einen Durchmesser von 10 - 15 µm, sein Kern ist in 2 - 6 Segmente geteilt und im Zytoplasma sind Granula zu erkennen, die ihm seinen Namen geben. Der neutrophile Granulozyt hat eine Lebensdauer von 1 - 2 Tagen, er zirkuliert jedoch aufgrund seiner hohen Auswanderungsrate in die Schleimhautoberfläche nur 6 - 8 Stunden im Blut. Seine Hauptaufgabe besteht in der Phagozytose von Fremdkörpern. Damit nimmt er eine Schlüsselstellung in der Infektabwehr ein. Angelockt durch Bakterientoxine, chemische Fremdstoffe, Zerfallsstoffe von Zellen und Bakterien bewegt er sich amöboid auf sie zu (= Chemotaxis), umschließt sie und nimmt sie schließlich in sich auf (= Phagozytose). Organische Stoffe werden mit Hilfe lysosomaler Fermente (z.B. Proteasen, Peptidasen, Oxidasen, Lipasen usw.) "verdaut", unverdauliche Stoffe werden dem retikuloendothelialen System (RES) zugeführt. Der physiologische Abbau der neutrophilen Granulozyten erfolgt im RES, vor allem in der Milz. (11, 53, 54, 70)

Die Leukozytenzahlen im Blut des gesunden Menschen unterliegen starken physiologischen Schwankungen, ermöglicht durch die hohe Neubildungsrate im Knochenmark und die kurze Lebensdauer. So kommt es z.B. nach starker körperlicher Arbeit, nach Nahrungsaufnahme, in der Gravidität usw. zu physiologischen Leukozytosen.

Im Ablauf einer akuten Infektion ist es möglich, anhand des Differential-Blutbildes und der Eiwiss-Elektrophorese 3 Phasen zu unterscheiden:

1. die neutrophile Kampfphase:
in ihr kommt es zu einer neutrophilen Leukozytose mit Linksverschiebung, Eosinopenie und Lymphopenie und einem Anstieg der alpha-2-Globuline;
2. die monozytäre Überwindungsphase:
hier kommt es als Zeichen der beginnenden Immunisierung zur Monozytose und alpha-2- und gamma-Globulin-Vermehrung;
3. die lymphozytär-eosinophile Heilphase:
hier kommt es zur Lymphozytose, Eosinophilie und gamma-Globulin-Vermehrung.

Nicht jede Infektion, d.h. nicht jedes Eindringen von Krankheitserregern in den Körper, führt auch zu Krankheitserscheinungen. Das Auftreten von Krankheitsercheinungen hängt zum einen von der Krankheitsbereitschaft des Menschen (Empfänglichkeit, natürliche Resistenz, erworbene Immunität), zum anderen von den Eigenschaften des Erregers (Virulenz und Zahl) ab. (31, 33, 34, 46, 47, 53)

Die meisten rezidivierenden Infektionen der Atemwege sind virusbedingte, banale, katarrhalische Erkrankungen. Als Ursache für das häufige Auftreten nennt Belohradsky (2) Abwehrschwächen, die als passagere Beeinträchtigung der Immunabwehr zu verstehen sind, hervorgerufen durch Störfaktoren verschiedenster Art (z.B. chemische Substanzen, physikalische Faktoren). Diese Abwehrschwächen zu überwinden war und ist das Ziel vieler Untersuchungen. In einer Reihe von Studien konnte die abwehrsteigernde Wirkung von Pflanzenextrakten im Sinne einer Steigerung der Phagozytose-Aktivität nachgewiesen werden. So konnte Kluthe (35) die Wirksamkeit der Aristolochiasäure nach oraler Gabe bei gesunden männlichen Probanden zeigen; Möse (45) wies die Steigerung der Phagozytose-Aktivität nach i.m.-Injektionen mit Echinacin an gesunden männlichen Probanden nach und Quadripur (49) konnte eine Steigerung der Phagozytose-Aktivität nach oraler Gabe von Esberitox bei Patienten mit bakteriellen Infektionen der Haut zeigen. Forth und Beuscher (21) konnten zeigen, daß die prophylaktische Gabe von Esberitox die Infekthäufigkeit deutlich verringert.

Coeugniet (13) untersuchte die Wirksamkeit von Echinacin bei Patientinnen mit rezidivierender Candidiasis und stellte eine Abnahme der Rezidivhäufigkeit bei allen untersuchten Applikationsformen fest.

Ziel dieser Studie war es, nachzuweisen, ob die beiden pflanzlichen Kombinationspräparate Gripp-Heel und Engystol in der Lage sind, bei gesunden männlichen Probanden die Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten zu beeinflussen.

II. PROBLEMSTELLUNG

1. Beeinflussen die Testsubstanzen Gripp-Heel und Engystol das körpereigene Abwehr- und Immunsystem, nachzuweisen anhand der Zielkriterien:
 - a) Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten
 - b) Serumkonzentrationen der Immunglobuline A, G und M
 - c) Konzentrationen der Leukozyten im peripheren Blut?
2. Zeigt sich ein präventiver Effekt in Bezug auf grippale Infekte bzw. Erkältungskrankheiten?
3. Zeigen sich sonstige signifikante Veränderungen bei den Kontrollparametern Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenkonzentration, Blutkörperchensenkungsreaktion, Gesamteiweiß, Eiweiß-Elektrophorese, GOT, GPT, aP, gamma-GT, morgendliche rektale Temperatur oder im subjektiven Befinden?

III. MATERIAL UND METHODE

1. Vorversuche

1.1. Allgemeines

Vor der Hauptstudie wurden im Jahre 1984 noch 2 Vorversuche mit jeweils 6 Probanden durchgeführt. Sie sollten zeigen, ob die von der Herstellerfirma angegebene Dosierung eine Änderung der Phagozytose-Aktivität bewirkt. Außerdem hatte ich die Gelegenheit, die Bestimmungsmethode der Phagozytose-Aktivität nach Brandt zu erlernen und meine Ergebnisse vom Auszählen der Objektträger mit denen von Frau Dr. K. Jurcic und Herrn T. Breitsameter zu vergleichen, die diese Methode schon seit vielen Jahren für in-vitro Untersuchungen anwenden und freundlicherweise das Auszählen für die Vorversuche übernahmen.

Es wurden männliche und weibliche Probanden ausgewählt. Ausgeschlossen wurden Bewerber, die an einer chronischen Infektion oder einer Allergie leiden, in den beiden Wochen vor Versuchsbeginn an einem grippalen Infekt erkrankt waren oder die regelmäßig oder während der beiden Wochen vor Versuchsbeginn Medikamente einnehmen mußten. Während des Beobachtungszeitraumes sollten von den Probanden körperliche Belastungen und Bergtouren vermieden, kein Alkohol getrunken und die Eßgewohnheiten unverändert beibehalten werden.

Geprüft wurde jeweils die Medikamentenkombination Gripp-Heel und Engystol, je 1 ml (Zusammensetzung siehe Seite 10).

Die einzige Zielvariable der Vorversuche war die Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten nach Brandt (Bestimmungsmethode siehe Seite 15).

1.2. Erster Vorversuch

1.2.1. Dosierung

Proband 1: nur Blutabnahme, keine Medikation
Proband 2: nur Blutabnahme, keine Medikation
Proband 3: Gripp-Heel/Engystol i.v.
Proband 4: Gripp-Heel/Engystol oral in Wasser gelöst
Proband 5: Gripp-Heel/Engystol i.v.
Proband 6: Wasser oral

1.2.2. Versuchsablauf

Die Blutproben zur Bestimmung der Phagozytose-Aktivität wurden am 1./4. (8.30h/11.30h/14.30h)/5./6./7. und 8. Tag gewonnen. Der Wert des 1. Tages und der 8.30h-Wert des 4. Tages dienten als Kontrollwerte (KW).

Am 4. Tag um 8.30h und am 6. Tag erfolgte nach der Blutentnahme die Verabreichung der Testsubstanz.

Zeitplan:

Beobachtungs- zeitraum	Blutentnahme	Injektion
1. Tag	+ (1. KW)	
4. Tag 8.30h	+ (2. KW)	+
11.30h	+	
14.30h	+	
5. Tag	+	
6. Tag	+	+
7. Tag	+	
8. Tag	+	

1.2.3. Prüfung der Objektivität

Eine große Fehlermöglichkeit bei der Bestimmungsmethode der Phagozytose-Aktivität nach Brandt liegt im Auszählen der Objektträger. Um die Objektivität dieser Methode zu überprüfen (Objektivität = Fähigkeit, auch bei verschiedenen Auswerten zu gleichen Ergebnissen zu kommen (50)), wurden alle Objektträger von Proband 3 und Proband 5 von 3 Personen ausgezählt. Da für jeden Probanden und Meßzeitpunkt 2 Objektträger angelegt wurden, ergeben sich pro Meßzeitpunkt 6 Einzelwerte.

1.3. Zweiter Vorversuch

1.3.1. Dosierung

Proband 1: 2 ml NaCl 0,9% i.v.
Proband 2: 2 ml NaCl 0,9% i.m.
Proband 3: Gripp-Heel/Engystol i.m.
Proband 4: Gripp-Heel/Engystol i.v.
Proband 5: Gripp-Heel/Engystol i.v.
Proband 6: Gripp-Heel/Engystol i.v.

1.3.2. Versuchsablauf

Der Beobachtungszeitraum betrug 14 Tage. Die Blutproben zur Bestimmung der Phagozytose-Aktivität wurden am 1./4./5./6./7./8./11. und 14. Tag beim nüchternen Patienten gewonnen. An den Tagen 4/5/6/7 und 8 erfolgte erst die Blutentnahme, anschließend die Injektion der Testsubstanz. Die Werte des 1. und 4. Tages dienen als Kontrollwerte (KW).

Zeitplan:

Beobachtungs- zeitraum	Blutentnahme	Injektion
1. Tag	+ (1. KW)	
4. Tag	+ (2. KW)	+
5. Tag	+	+
6. Tag	+	+
7. Tag	+	+
8. Tag	+	+
11. Tag	+	
14. Tag	+	



2. Hauptversuch

2.1. Allgemeines

Bei vorliegender Studie handelt es sich um eine kontrollierte, prospektive Einfachblindstudie mit klinisch gesunden männlichen Probanden.

Da sich die Zeiteinteilung des 2. Vorversuches als gut durchführbar erwies und die 5-malige Injektion des Medikamentes eine Änderung der Phagozytose-Aktivität zu bewirken schien, wurde dieses Schema für die Hauptstudie übernommen.

Die Durchführung erfolgte parallel mit einer Studie von N. Behrens (1) über eine andere Medikamentenkombination. Die Methodik war identisch, so daß wir uns auf eine gemeinsame Placebogruppe beschränken konnten.

Die Teilnehmer wurden erst nach der letzten Blutabnahme über ihre jeweilige Gruppenzugehörigkeit informiert. Aus organisatorischen Gründen (Verum gefärbt) war eine Doppelblindstudie nicht möglich, die Auszählung der Objektträger erfolgte jedoch so, daß eine Manipulation ausgeschlossen war.

2.2. Medikament und Dosierung

Verum:

Geprüft wurde die Medikamentenkombination Gripp-Heel und Engystol der Firma Heel. Beide Medikamente werden zur Aktivierung der unspezifischen körpereigenen Abwehr bei fieberhaften grippalen Infekten und allgemein bei Virus-erkrankungen jeder Art empfohlen.

Zusammensetzung:

Gripp-Heel:

Eine Ampulle mit 1,1 ml enthält Aconitum D3 4,4 µl, Eupatorium perfoliatum D2 1,1 µl, Phosphorus D4 ana 1,1 µl, Lachesis D11 2,2 µl und Bryonia D3 ana 2,2 µl.

Engystol:

Eine Ampulle mit 1,1 ml enthält Vincetoxicum D6, Vincetoxicum D10, Vincetoxicum D30 ana 6,6 µl, Pflanzenasche von Vincetoxicum D30 1,1 µl, Sulfur D4, Sulfur D10 ana 3,3 µl.

Dosierung:

Empfohlen wird täglich eine Ampulle i.c., s.c., i.m. oder i.v.. Wir injizierten über 5 Tage täglich je eine Ampulle i.v. (zusammen in einer Spritze aufgezogen), ein Schema, das sich bereits im 2. Vorversuch als wirksam erwiesen hatte.

Nebenwirkungen:

Laut Packungsbeilage und Rote Liste (51) keine Nebenwirkungen.

Placebo:

2 ml isotonische Kochsalzlösung

Da die Verumflüssigkeit der parallel durchgeführten Studie eine gelbliche Färbung aufweist, wurden zur Wahrung der Einfachblindbedingungen alle fertig aufgezogenen Spritzen mit Pflaster umwickelt, so daß die Probanden nicht erkennen konnten, um welche Substanz es sich jeweils handelte.

2.3. Probanden

2.3.1. Einschlußkriterien

Der Probandenauswahl wurden folgende Kriterien zugrunde gelegt:

Alter:	18 - 40 Jahre
Gewicht:	50 - 90 kg
Klinische Gesundheit,	zu prüfen anhand von:
Anamnese	- keine Infektionskrankheit während der letzten beiden Wochen vor Versuchsbeginn - subjektives Wohlbefinden - keine chronischen Krankheiten, insbesondere keine allergische bzw. atopische Diathese oder sonstige Störungen des Immunsystems
Klin. Untersuchung:	Keine Anzeichen einer akuten oder chronischen Erkrankung
BKS:	Normbereich (8/18 mm n. W.)
Medikamente:	Verbot der Einnahme von Medikamenten 2 Wochen vor Beginn sowie während des Beobachtungszeitraumes; bei Antibiotika und Glucocorticoiden 3 Monate Karenz

Die Anamnese wurde anhand eines sehr ausführlichen Fragebogens erstellt (siehe Anhang Seiten 49 - 56). Bei der endgültigen Auswahl der Probanden wurde neben einer niedrigen BKS auf eine möglichst "leere" Anamnese Wert gelegt, um die bei der relativ niedrigen Fallzahl notwendige Homogenität der Gruppen zu gewährleisten. Es mußten jedoch auch noch nach Versuchsbeginn Probanden ausgeschlossen werden, entweder aufgrund grenzwertiger oder erhöhter Laborwerte oder wegen Nichterscheins. Daraus ergab sich die gering unterschiedliche Fallzahl in den beiden Gruppen.

2.3.2. Probandengruppen

In die Auswertung nach Versuchsende konnten 27 Probanden genommen werden, der größte Teil waren Studenten. Bei den 14 Mitgliedern der Verumgruppe ergab sich ein Durchschnittsalter von 25,2 Jahren (19 J. - 30 J.) und eine Durchschnittsgröße von 180,4 cm (175 cm - 187 cm) bei durchschnittlich 72,1 kg (64 kg - 83 kg) Körpergewicht.

In der Placebogruppe mit 13 Teilnehmern lagen die Durchschnittswerte bei 26 Jahren (22 J. - 32 J.) für das Alter, 183,5 cm (170 cm - 194 cm) für die Körpergröße und 74,5 kg (65 kg - 89 kg) für das Gewicht (in Klammern sind jeweils die Minimal- und Maximalwerte angegeben).

2.3.3. Ethik und Teilnehmerinformation

Die Versuchspersonen wurden durch die Probandeninformation (siehe Anhang Seiten 58 - 60) und mündlich ausführlich über Ziel, Ablauf und Risiken des Versuches aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Sie wurden aufgefordert, täglich morgens vor dem Aufstehen die rektale Temperatur zu messen, in einen Verlaufsbogen (siehe Anhang Seite 61) einzutragen und irgendwelche auffälligen Vorkommnisse sofort dem Versuchsleiter mitzuteilen. Außerdem mußten sie ihre äußeren Lebensbedingungen (Tagesrhythmik, Ernährung, körperliche Belastungen etc.) möglichst konstant halten, ausreichend schlafen und auf Bergtouren, Saunabesuche und größeren Alkohol- und Nikotinkonsum verzichten, um eine Beeinflussung der Resultate möglichst auszuschließen (in der Verumgruppe war kein Raucher, in der Placebogruppe 3 Raucher mit durchschnittlich 2, 7 bzw. 8 Zigaretten/die).

2.4. Versuchsablauf

Aus praktisch-organisatorischen Gründen (Zentrifugenkapazität, zuviele Blutabnahmen/Injektionen) mußte die Studie in 2 Durchgängen erfolgen.

Der erste Durchgang dauerte vom 9.11. bis zum 22.11.1984 mit Voruntersuchungen am 7.11. und 8.11.1984; der zweite Durchgang vom 23.11. bis zum 6.12.1984 mit Voruntersuchungen am 20.11. und 22.11.1984. Nach Abschluß der Voruntersuchungen wurden nach den unter 2.3.1. dargelegten Kriterien aus den Bewerbern die Probanden ausgewählt. Sie wurden jeweils pro Durchgang in alphabetischer Reihenfolge durchnummeriert. Anhand des Randomisierungsplanes (siehe Anhang Seite 67), der bereits einige Wochen vor Versuchsbeginn erstellt wurde, wurden die Probanden den verschiedenen Therapiegruppen zugeteilt.

Die Blutentnahmen erfolgten in der Zeit von 7.30h bis 8.15h. Die Probanden mußten nüchtern erscheinen (Kontrolle durch die Bestimmung des Blutzuckerwertes). Es wurde mit geringen Variationen (um lokale Entzündungen zu vermeiden) jeweils die gleiche Vene in der rechten Ellenbeuge punktiert.

Das abgenommene Blut wurde sofort auf die Transportröhrchen verteilt, der Rest sofort heparinisiert und weiterverarbeitet (Bestimmung der Phagozytose-Aktivität und der Immunglobuline). Alles notwendige Material wurde bereits am Vortag vorbereitet und mit der jeweiligen Probandennummer beschriftet.

Am -3. Tag, einem Freitag, erfolgte die erste Blutentnahme für die Bestimmung der Leberwerte (GOT, GPT, aP und gamma-GT), des Gesamteiweißes, der Eiweiß-Elektrophorese und des ersten Ausgangswertes der Phagozytose-Aktivität. Vom 1. bis zum 5. Tag (Montag bis Freitag) erfolgte jeweils zuerst die Blutentnahme, dann sofort anschließend durch die gleiche Kanüle die Injektion der jeweiligen Testsubstanz. Somit handelt es sich bei den Werten vom 1. Tag noch um Ausgangswerte vor Therapiebeginn.

Am 8. Tag (Montag) und 11. Tag (Donnerstag) wurde nochmals Blut abgenommen, jedoch ohne Injektion von Prüfsubstanzen.

Bei allen Blutentnahmen wurden die Phagozytose-Aktivität, ein kleines Blutbild (Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten- und Leukozytenzahl), die Blutkörperchen senkungsreaktion und der Blutzuckerwert bestimmt. Die Leberwerte, das Gesamteiweiß und die Eiweiß-Elektrophorese wurden am 11. Tag nochmals untersucht.

Die Bestimmung der Serumkonzentration der Immunglobuline der Klassen A, G und M erfolgte am 1., 5., 8. und 11. Tag. Befindlichkeitsbögen, mit deren Hilfe auch subjektive Hinweise für eine Medikamentenwirkung und deren Qualität erfaßt werden sollten, waren am -3., 1., 5., 8. und 11. Tag von den Probanden auszufüllen; am 11. Tag zusätzlich ein Abschlußbefragungsbogen. An diesem Tag mußte auch der Verlaufsbogen mit den eingetragenen Temperaturen abgegeben werden (Bögen siehe Anhang Seiten 62 - 64).

Ende Februar wurde noch an alle Teilnehmer ein Nachbefragungsbogen verschickt (siehe Anhang Seite 65).

Die Objektträger zur Ermittlung der Phagozytose-Aktivitäten wurden von Anfang Januar bis Mitte Februar 1985 ausgewertet.

Zeitplan:

	-6.	-5.	-3.	1.	2.	3.	4.	5.	8.	11.Tag
	-4.									
Anamnese, Vor- untersuchung	+									
Injektion der Testsubstanz				+	+	+	+	+		
Phagozytose-A.		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Immunglobuline			+					+	+	+
Kleines BB		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Blutzucker		+	+	+	+	+	+	+	+	+
BKS		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leberwerte		+								+
Gesamteiweiß Elektrophorese		+								+
Befindlich- keitsbogen		+	+					+	+	+
Abschlußbogen										+

2.5. Zielvariablen und Bestimmungsmethoden

2.5.1. Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten

Die Phagozytose-Aktivität wurde mit der von Tympner modifizierten Methode nach Brandt bestimmt (56).

Überblick:

Das heparinisierte Blut wird mit 1,5 %-iger Dextran-Lösung versetzt. Durch Sedimentation und Zentrifugation wird eine Leukozytenfraktion isoliert. Diese wird mit einer Hefesuspension und Poolserum (zur Opsonierung) bei 37°C inkubiert und anschließend auf Objektträgern sedimentiert. Nach der Färbung nach Pappenheim wird mit der Zahl der durchschnittlich je Granulozyt phagozytierten Hefezellen die Phagozytose-Aktivität ermittelt.

Materialien:

a) Leukozytensuspension:

5 ml heparinisiertes Vollblut der Probanden wurde mit 1,5 %-igem Dextran T 500 (MG 500.000) im Verhältnis 2 : 1 gemischt. Nach 30 Min. Sedimentation bei Raumtemperatur wurde der Leukozyten-haltige Überstand vollständig in ein steriles Plastikröhrchen abgepreßt und 10 Min. bei 800 U/min. zentrifugiert (Zentrifugentemperatur immer 4°C). Der hierbei entstandene Überstand wurde verworfen, der Bodensatz mit den Leukozyten dann noch 2 mal mit je 5 ml RPMI 1640-Puffer (Fa. Gibco, Europe) gewaschen (Zentrifugation je 10 Min. bei 800 U/min) und anschließend durch Verdünnen mit Puffer auf 5×10^6 Granulozyten/ml eingestellt (Zählung in der Neubauerkammer).

b) Hefesuspension:

Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) wurde in Kochsalz-lösung (0,9 %-ig) gelöst, 30 Min. gekocht und anschließend 3 mal durch Gaze gefiltert. Mit isotoner Kochsalzlösung wurde auf eine Konzentration von ca. 5×10^7 Partikeln/ml eingestellt. Die so erhaltene Suspension wurde portionsweise (5ml) eingefroren und kurz vor Gebrauch im Wasserbad bei 37°C wieder aufgetaut.

10 Hefezellen auf einen Granulozyten ergeben ein optimales Mischungsverhältnis.

c) Poolserum:

Von 3 gesunden Spendern wurden je 15 ml Blut abgenommen. Durch Zentrifugation wurde das jeweilige Serum gewonnen.

Die Seren wurden gemischt, in Portionen zu je 1 ml eingefroren und kurz vor Gebrauch im Wasserbad bei 37°C aufgetaut. Vor der weiteren Verwendung wurde das Poolserum noch mit 9 ml isotoner Kochsalzlösung verdünnt.

Durchführung:

In sterilen Plastikröhrchen (je 2 pro Proband) wurde eine Mischung aus

- 0,2 ml 0,9 %-iger Kochsalzlösung
- 0,2 ml verdünntem Poolserum
- 0,2 ml Hefesuspension
- 0,2 ml Leukozytensuspension (vom Probanden)

hergestellt. Diese wurde 10 Min. bei 37°C im Schüttelbad ($f=130/\text{min}$) inkubiert (für Opsonierung und Beginn der Phagozytose).

Dann wurden aus jedem Röhrchen 0,5 ml auf einen Objektträger verteilt und in einer feuchten Kammer 30 Min. sedimentiert. Anschließend wurden die schräg gehaltenen Objektträger vorsichtig mit ca. 5 ml isotoner Kochsalzlösung abgespült und mit einem Föhn luftgetrocknet. Nach 24 Stunden erfolgte die Färbung nach Pappenheim (4 Min. May-Grünwald-Lösung, 3 Min. Aqua dest., 13 Min. Giemsa-Lösung, 5 Min. Aqua dest.), danach Trocknen an der Luft.

Pro Proband und Meßzeitpunkt wurden also 2 Objektträger angelegt.

Auswertung:

Unter dem Mikroskop (100/1,25 δ l) wurden pro Objektträger bei 100 neutrophilen Granulozyten die Zahl der jeweils phagozytierten Hefezellen bestimmt. Angelagerte Hefezellen wurden nur mitgezählt, wenn sie von einem deutlichen Zytoplasmasaum umgeben waren. Als Phagozytose-Aktivität ist die Zahl der durchschnittlich von einem Granulozyten phagozytierten Hefezellen definiert. Sie ergibt sich als ein Hundertstel der Summe der Produkte aus der Zahl der ingestierten Hefezellen mit der Zahl der Granulozyten, die diese Anzahl von Hefezellen phagozytiert haben.

Berechnungsbeispiel:

- I: Zahl der von Granulozyten phagozytierten Hefezellen
II: Häufigkeit der Granulozyten, die die jeweilige Anzahl von Hefezellen enthalten

I II

0 x 2 = 0
1 x 15 = 15
2 x 23 = 46
3 x 29 = 87
4 x 14 = 56
5 x 7 = 35
6 x 5 = 30
7 x 2 = 14
8 x 2 = 16
9 x 1 = 9
10 x 0 = 0

100 308 : 100 = 3,08

Für die weitere Auswertung wurde der Mittelwert aus den beiden Objektträgern, die pro Proband und Meßzeitpunkt angelegt worden waren, errechnet. Bei einer Differenz zwischen den beiden Einzelwerten von mehr als 10 % wurden beide Objektträger nochmals ausgezählt, bis die Abweichung kleiner als 10 % war (maximal jedoch 3 Durchgänge). Anschließend wurde aus allen Einzelwerten der Mittelwert errechnet. Die Werte wurden in einen Computer eingegeben, der sämtliche Rechenoperationen ausführte.

Blindbedingungen beim Auswerten:

Um eine bewußte oder unbewußte Manipulation der Ergebnisse auszuschließen, wurden die Objektträger von einem Mitarbeiter, der bei der Durchführung der Studie mithalf, jedoch nicht an der Auszählung der Objektträger beteiligt war, nur mit der Probandennummer und einer Kodezahl beschriftet, so daß beim Auszählen nicht bekannt war, von welchem Tag die Objektträger stammten. Erst nach der Auswertung wurde der Schlüssel geöffnet.

Alle Objektträger einer Therapiegruppe wurden von einer Person ausgezählt.

2.5.2. Immunglobuline der Klassen A, G und M

5 ml heparinisiertes Vollblut wurde nach der Entnahme 5 Min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Das Serum wurde abpipettiert und bis zur Bestimmung bei -40°C tiefgefroren.

Bestimmungsmethode:

Die Ermittlung der Immunglobulinkonzentration erfolgte unter Verwendung des Auto-ICS (Immuno-Chemistry-System) Laser-Nephelometers der Fa. Beckmann.

Für die Durchführung der Bestimmungen danken wir Prof. Dr. Dr. Bidlingmaier und Frau Hölvel vom chemischen Labor der von Haunerschen Kinderklinik der Universität München.

Normalwerte: Ig A 90 - 450 mg/dl
Ig G 800 - 2000 mg/dl
Ig M 60 - 300 mg/dl

2.5.3. Hämatologische Parameter

2 ml Vollblut wurde sofort nach der Entnahme in ein EDTA-Röhrchen eingefüllt. Hieraus wurde mit Hilfe des Coulter-Counter Modell S das Hämoglobin, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl und der Hämatokrit automatisch bestimmt.

Normalwerte: Hb 14 - 18 mg/dl
Hk 42 - 52 Vol-%
Ery 4,6 - 6,2 x 10⁶/mm³
Leuko 4 - 10 x 10³/mm³

2.5.4. Klinisch-chemische Parameter

Die Bestimmung der Transaminasen GOT, GPT und gamma-GT, der aP und des Gesamteiweißes erfolgte, ebenso wie die Anfertigung der Eiweiß-Elektrophorese aus insgesamt 10 ml Vollblut anhand der Routinemethoden.

Der Blutzucker wurde mittels kinetischer Sauerstoffmessung bestimmt.

Normalwerte: GOT < 18 U/ml
GPT < 22 U/ml
gamma-GT 6 - 28 U/ml
aP 60 - 190 U/ml
Gesamteiweiß 6,5 - 8,5 g/dl
Blutzucker < 120 mg/dl

Eiweiß-Elektrophorese:

Albumin	58	-	72	%
alpha-1-Globulin	1,6	-	4,4	%
alpha-2-Globulin	4,7	-	9,5	%
beta-Globulin	8	-	13	%
gamma-Globulin	10	-	18	%

Die Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter wie auch des kleinen Blutbildes erfolgte durch das Zentral-labor der Poliklinik der Universität München, dessen Mitarbeitern wir danken möchten.

2.5.5. Blutkörperchensenkungsreaktion

Die BKS wurde in der üblichen Weise mit dem Sedifix-System der Firma Braun-Melsungen bestimmt (0,4 ml Natrium-citrat 8,4 %-ig auf 1,6 ml Vollblut).

Normalwert: 8 / 18 mm nach Westergren nach 1 / 2 Stunden

2.6. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Universität München im Klinikum Großhadern, Vorstand Prof. Dr. K. Überla, Betreuerin Frau Schubert-Fritschle.

Da die relativ niedrigen Fallzahlen dieser Studie eine Normalverteilung nicht ohne weiteres erwarten ließen, setzten wir parameterfreie Testverfahren ein.

Da die Werte an den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten innerhalb der jeweiligen Therapiegruppe abhängig voneinander sind, wurde die Rangvarianzanalyse nach Friedman mit anschließenden Multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox eingesetzt. Dieses Verfahren dient dazu herauszufinden, ob und wenn ja zwischen welchen Stichprobenzeitpunkten jeweils signifikante Unterschiede existieren.

Die Chi-Quadrat-Werte wurden der Literatur entnommen (52).

Zum anschließenden Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen wurde der U-Test nach Wilcoxon - Mann und Whitney herangezogen. Es handelt sich hier um einen Rangtest, der die jeweils zu gleichen Zeitpunkten erhaltenen unabhängigen Werte der beiden Therapiegruppen auf signifikante Unterschiede prüft. Die U-Werte wurden in den entsprechenden Tabellen nachgesehen (71).

Für die graphische Darstellung etc. wurden die Gruppenmittelwerte und die Standardabweichung nach den üblichen Formeln berechnet.

Bei der verbalen Interpretation wurde die folgende Einteilung zugrunde gelegt:

Intervallgrenzen des Signifikanzniveaus:

Irrtumswahrscheinlichkeit (p)	verbale Deutung	Statistische Sicherheit
0,05 $\hat{=}$ 5 %	signifikant	> 95 %
0,01 $\hat{=}$ 1 %	sehr signifikant	> 99 %
0,001 $\hat{=}$ 0,1 %	hoch signifikant	> 99,9 %

2.7. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse beim Auszählen der Objektträger

Die Prüfung der Objektivität beim Auszählen der Objektträger erbrachte ein zufriedenstellendes Ergebnis. Während des Hauptversuches sollte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse untersucht werden. Es wurden 5 Objektträger (mit niedriger, mittlerer und hoher Phagozytose-Aktivität) an 10 verschiedenen Tagen je einmal von der gleichen Person ausgezählt.

IV. ERGEBNISSE

1. Vorversuche

1.1. Erster Vorversuch

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet. Die Einzelwerte der Phagozytose-Aktivität befinden sich im Anhang (Tabelle 9).

1.1.1. Änderung der Phagozytose-Aktivität in Bezug auf den Mittelwert der beiden Kontrollwerte

Zeit	Proband					
	1	2	3	4	5	6
5. Tag	-3%	2%	-4%	13%	5%	-19%
6. Tag	17%	-2%	0%	-8%	7%	-22%
7. Tag	0%	12%	-12%	-2%	1%	-9%
8. Tag	10%	27%	27%	4%	24%	-3%

1.1.2. Änderung der Phagozytose-Aktivität im Verlauf eines Tages in Bezug auf den 8.30h-Wert

Zeit	Proband					
	1	2	3	4	5	6
11.30h	48%	10%	17%	-3%	8%	-11%
14.30h	44%	27%	26%	-15%	16%	6%

1.1.3. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.v.-Injektion

Zum Vergleich zwischen Wirkstoff- und Placebogruppe wurden die Mittelwerte der Phagozytose-Änderung von Proband 3 und Proband 5 (Wirkstoffgruppe) bzw. Proband 1 und Proband 2 (Placebogruppe) berechnet.

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
5. Tag	1%	-1%
6. Tag	4%	8%
7. Tag	-6%	6%
8. Tag	26%	19%

Änderung im Tagesverlauf

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
11.30h	13%	29%
14.30h	21%	36%

1.1.4. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei oraler Medikation

Gegenüberstellung von Proband 4 (Wirkstoffgruppe) und Proband 6 (Placebogruppe)

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
5. Tag	13%	-19%
6. Tag	-8%	-22%
7. Tag	-2%	-9%
8. Tag	4%	-3%

Änderung im Tagesverlauf

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
11.30h	-3%	-11%
14.30h	-15%	6%

1.1.5. Prüfung der Objektivität

Aus den 6 Einzelwerten wurde jeweils der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (S) und der Variationskoeffizient (VK) berechnet. Der Variationskoeffizient ist die Standardabweichung in Prozent des Mittelwertes. Ein Variationskoeffizient bis zu 10 % ist u.a. bei Zellzählungen zulässig (25).

Die Einzelwerte befinden sich im Anhang (Tabellen 11 und 12).

Proband 3

Zeit	MW	S	VK
1. Tag	3,22	0,06	1,9%
4. Tag/ 8.30h	2,86	0,07	2,5%
4. Tag/11.30h	3,30	0,20	6,1%
4. Tag/14.30h	3,64	0,14	3,9%
5. Tag	3,15	0,24	7,6%
6. Tag	3,06	0,10	3,3%
7. Tag	2,92	0,24	8,2%
8. Tag	3,73	0,45	12,1%

Tabelle 1: Prüfung der Objektivität: MW, S und VK

Proband 5

Zeit	MW	S	VK
1. Tag	2,17	0,38	17,5%
4. Tag/ 8.30h	2,45	0,17	6,9%
4. Tag/11.30h	2,89	0,05	1,7%
4. Tag/14.30h	3,05	0,17	5,6%
5. Tag	2,39	0,12	5,0%
6. Tag	2,41	0,21	8,7%
7. Tag	2,18	0,14	6,4%
8. Tag	2,78	0,09	3,2%

Tabelle 2: Prüfung der Objektivität: MW, S und VK

1.2. Zweiter Vorversuch

Aufgrund der geringen Fallzahl wurde ebenfalls auf eine statistische Auswertung verzichtet. Alle Einzelwerte der Phagozytose-Aktivitäten befinden sich im Anhang (Tabelle 10).

1.2.1. Änderung der Phagozytose-Aktivität in Bezug auf den Mittelwert der beiden Kontrollwerte

Zeit	Proband					
	1	2	3	4	5	6
5. Tag	13%	4%	3%	26%	40%	16%
6. Tag	5%	-2%	6%	28%	3%	10%
7. Tag	-5%	5%	7%	35%	35%	16%
8. Tag	-5%	-10%	6%	-8%	4%	-15%
11. Tag	3%	-9%	19%	16%	13%	-3%
14. Tag	-1%	-23%	0%	-7%	-4%	-4%

1.2.2. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.v.-Injektion

Zum Vergleich zwischen Wirkstoffgruppe und Placebogruppe wurde bei der Wirkstoffgruppe für den jeweiligen Tag der Mittelwert der Probanden 4, 5 und 6 errechnet. Die Placebogruppe ist nur durch Proband 1 vertreten.

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
5. Tag	27%	13%
6. Tag	14%	5%
7. Tag	29%	-5%
8. Tag	-6%	-5%
11. Tag	9%	3%
14. Tag	-5%	-1%

1.2.3. Beeinflussung der Phagozytose-Aktivität bei i.m.-Injektion
Gegenüberstellung von Proband 3 (Wirkstoffgruppe) und Proband 2 (Placebogruppe)

Zeit	Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
5. Tag	3%	4%
6. Tag	6%	-2%
7. Tag	7%	5%
8. Tag	6%	-10%
11. Tag	19%	-9%
14. Tag	0%	-23%

2. Hauptversuch

2.1. Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten

2.1.1. Prozentuale Phagozytose-Änderung

Zugrunde gelegt sind die prozentualen Veränderungen der Phagozytose-Aktivität bezogen auf den Ausgangswert. Dieser errechnet sich als Mittelwert der beiden Kontrollwerte des -3. und 1. Tages. Weiterhin wurde der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (S) des jeweiligen Tages einer Therapiegruppe berechnet und der Verteilungsbereich $MW \pm S$ angegeben. Die Einzelwerte der Phagozytose-Aktivitäten befinden sich im Anhang (Tabellen 13 und 14).

a) Verum-Gruppe

Proband /	2.	Änderung zum Ausgangswert am					11. Tag
		3.	4.	5.	8.		
3	- 5,0%	12,7%	17,3%	25,8%	16,3%		1,8%
11	10,8%	24,5%	21,2%	17,1%	- 0,9%		4,5%
13	12,6%	19,2%	20,3%	23,5%	14,4%		12,4%
15	7,6%	21,8%	16,8%	54,7%	34,5%		31,2%
16	- 7,1%	10,9%	15,1%	18,2%	4,4%		5,7%
19	-13,3%	2,9%	3,4%	16,1%	5,7%		- 0,3%
21	13,5%	17,0%	19,9%	30,2%	23,6%		21,2%
25	- 6,7%	2,5%	15,0%	14,3%	- 7,6%		- 3,7%
30	- 0,9%	13,1%	19,8%	12,5%	- 5,2%		7,0%
32	- 5,2%	16,1%	16,5%	25,3%	3,8%		- 3,1%
35	5,4%	21,8%	22,1%	6,6%	- 9,7%		- 5,5%
38	- 4,7%	15,0%	19,2%	11,9%	6,4%		- 2,0%
41	17,5%	15,8%	22,2%	19,7%	- 5,4%		- 8,0%
45	27,1%	21,0%	17,7%	14,6%	15,2%		- 2,1%
MW	3,7%	15,3%	17,6%	20,8%	6,8%		4,2%
S	11,6	6,6	4,7	11,7	12,8		10,9
MW $\pm$ S	- 7,9%	8,7%	12,9%	9,1%	- 6,0%		- 6,7%
	bis	bis	bis	bis	bis		bis
	15,3%	21,9%	22,3%	32,5%	19,6%		15,1%

Tabelle 3: Prozentuale Veränderung der Phagozytose-Aktivität zum Ausgangswert in der Verum-Gruppe

b) Placebo-Gruppe

Proband /	Änderung zum Ausgangswert am					
	2.	3.	4.	5.	8.	11. Tag
1	- 2,2%	2,2%	- 2,9%	- 6,6%	- 4,6%	- 4,8%
12	1,7%	1,2%	- 1,9%	- 1,5%	- 3,9%	0,9%
17	-14,3%	- 3,9%	- 6,0%	- 1,9%	-12,3%	-12,2%
18	-10,2%	- 1,8%	-10,2%	- 0,3%	- 2,3%	0,4%
23	- 3,4%	- 3,4%	- 7,1%	-10,0%	-10,0%	- 8,6%
28	- 2,0%	- 1,8%	0,2%	- 1,5%	- 0,6%	- 3,2%
29	2,6%	- 1,0%	1,1%	- 4,0%	- 0,6%	- 1,5%
31	4,2%	- 5,4%	- 1,7%	- 3,0%	- 6,1%	- 0,2%
34	- 2,7%	- 3,2%	- 3,5%	- 7,1%	- 5,3%	0,0%
36	0,7%	- 0,7%	3,4%	- 4,1%	- 1,4%	0,9%
39	- 0,8%	2,1%	- 5,3%	- 6,4%	-12,4%	- 8,5%
40	- 6,5%	- 1,3%	- 5,5%	- 3,6%	2,3%	- 5,3%
46	0,6%	0,6%	6,6%	2,8%	- 0,4%	7,4%
MW	- 2,5%	- 1,3%	- 2,5%	- 3,6%	- 4,4%	- 2,7%
S	5,2	2,3	4,6	3,3	4,7	5,2
MW $\pm$ S	- 7,7%	- 3,6%	- 7,1%	- 6,9%	- 9,1%	- 7,9%
	bis	bis	bis	bis	bis	bis
	2,7%	1,0%	2,1%	- 0,3%	0,3%	2,5%

Tabelle 4: Prozentuale Veränderung der Phagozytose-Aktivität zum Ausgangswert in der Placebo-Gruppe

Daraus ergibt sich folgende graphische Darstellung:

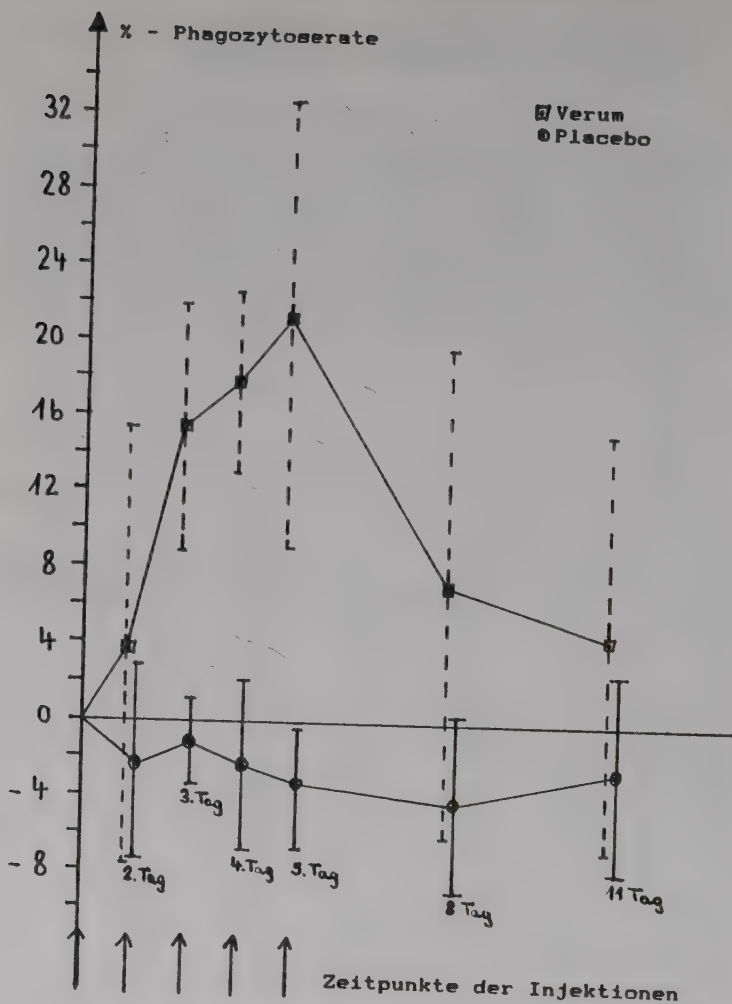


Abbildung 1: Durchschnittliche prozentuale Veränderung der Phagozytose-Aktivität bezogen auf den Ausgangswert mit Darstellung der einfachen Standardabweichung

2.1.2. **Friedmann-Test mit multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox**

Zugrundegelegt wurden die Absolutwerte der Phagozytose-Aktivität; als Ausgangswert wurde wiederum der Mittelwert aus dem -3. und dem 1. Tag verwendet.

Verum-Gruppe: Für $N = 14$ und $K = 7$ errechnet sich ein Chi-Quadrat-Wert von 44,97.

Signifikanz auf 0,1 %-Niveau bei
Chi-Quadrat $> 22,46$

Es zeigt sich innerhalb der Verum-Gruppe ein statistisch gesicherter "hoch signifikanter" Unterschied zwischen den einzelnen Stichprobenzeitpunkten. Das bedeutet, daß der Anstieg der Phagozytose-Aktivität in der Verum-Gruppe "hoch signifikant" ist.

Placebo-Gruppe: Für $N = 13$ und $K = 7$ errechnet sich ein Chi-Quadrat-Wert von 15,93.

Signifikanz auf 5 %-Niveau bei
Chi-Quadrat $> 12,32$
Signifikanz auf 1 %-Niveau bei
Chi-Quadrat $> 16,03$

Damit zeigt sich statistisch in der Placebo-Gruppe ein "signifikanter" Unterschied. Dieser Unterschied bezieht sich jedoch nicht auf einen Anstieg der Phagozytose-Aktivität, sondern auf einen Abfall.

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox:

"1." Tag: Ausgangsmittelwert aus -3. und 1. Tag

Verum-Gruppe:

Signifikanz auf 5 %-Niveau für Rangdifferenz > 33,7 (s.)

Signifikanz auf 1 %-Niveau für Rangdifferenz > 39,5 (s.s.)

Stich- proben	Rangdif- ferenzen	Stich- proben	Rangdif- ferenzen
1 - 2	3	3 - 4	12
1 - 3	37 s.	3 - 5	14
1 - 4	49 s.s.	3 - 8	22
1 - 5	51 s.s.	3 - 11	31
1 - 8	15	4 - 5	2
1 - 11	6	4 - 8	34 s.
2 - 3	34 s.	4 - 11	43 s.s.
2 - 4	46 s.s.	5 - 8	36 s.
2 - 5	48 s.s.	5 - 11	45 s.s.
2 - 8	12	8 - 11	9
2 - 11	3		

Beispiel: 1 - 4 49 s.s. bedeutet: Zwischen dem 1. und dem 4. Tag besteht ein "sehr signifikanter" Unterschied in der Phagozytose-Aktivität.

Placebo-Gruppe:

Signifikanz auf 5 %-Niveau für Rangdifferenz > 32,5 (s.)

Signifikanz auf 1 %-Niveau für Rangdifferenz > 38 (s.s.)

Stich- proben	Rangdif- ferenzen	Stich- proben	Rangdif- ferenzen
1 - 2	16	3 - 4	3,5
1 - 3	13,5	3 - 5	19,5
1 - 4	17	3 - 8	24,5
1 - 5	33 s.	3 - 11	5,5
1 - 8	38 s.	4 - 5	16
1 - 11	19	4 - 8	21
2 - 3	2,5	4 - 11	2
2 - 4	1	5 - 8	5
2 - 5	17	5 - 11	14
2 - 8	22	8 - 11	19
2 - 11	3		

In der Placebo-Gruppe ergeben sich an 2 Tagen "signifikante" Unterschiede, wobei es sich hierum, wie bereits erwähnt, um einen Abfall der Phagozytose-Aktivität handelt.

2.1.3. U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Hier wurden die prozentualen Veränderungen, bezogen auf den Ausgangsmittelwert für die Berechnung verwendet.

Signifikanz auf 1 %-Niveau bei U-Werten < 43

Signifikanz auf 0,1%-Niveau bei U-Werten < 29

2. Tag: U-Wert = 70

5. Tag: U-Wert = 0

3. Tag: U-Wert = 0

8. Tag: U-Wert = 41

4. Tag: U-Wert = 1,5

11. Tag: U-Wert = 59

Am 3., 4. und 5. Tag ist der Unterschied in der Phagozytose-Änderung zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe "hoch-signifikant", am 8. Tag ist der Unterschied noch "sehr-signifikant".

2.1.4. Untersuchung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Aus den 10 Einzelwerten pro Objektträger wurden jeweils der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (S) und der Variationskoeffizient (VK) berechnet.

Zeit	Objektträger				
	A	B	C	D	E
1. Tag	2,92	3,47	2,63	3,15	2,20
2. Tag	3,09	3,35	2,65	3,21	2,23
3. Tag	2,95	3,28	2,54	3,16	2,13
4. Tag	2,87	3,27	2,63	3,19	2,20
5. Tag	3,01	3,44	2,64	3,17	2,15
6. Tag	3,04	3,44	2,66	3,27	2,14
7. Tag	2,98	3,40	2,69	3,27	2,17
8. Tag	3,00	3,38	2,57	3,23	2,17
9. Tag	3,02	3,39	2,55	3,25	2,24
10. Tag	3,03	3,36	2,57	3,22	2,17
MW	2,99	3,38	2,61	3,21	2,18
S	0,06	0,07	0,05	0,04	0,04
VK	2,0%	2,1%	1,9%	1,3%	1,8%

Tabelle 5: Einzelwerte der Phagozytose-Aktivität der Untersuchung auf Reproduzierbarkeit

2.2. Immunglobuline

Alle Einzelwerte sowohl der Immunglobulin-Konzentration als auch der prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert befinden sich im Anhang (Tabellen 15 - 20). In Tabelle 6 sind die durchschnittlichen Änderungen vom Ausgangswert (= 1. Tag) der beiden Therapiegruppen angegeben.

Immunglobulin A	Änderung zum Ausgangswert am		
	5.	8.	11. Tag
Verum	2,3%	0,2%	-1,6%
Placebo	0 %	0,7%	-0,2%

Immunglobulin G

Verum	1,4%	-2,3%	1,5%
Placebo	-0,4%	-2,5%	0,9%

Immunglobulin M

Verum	5,0%	3,4%	-1,2%
Placebo	-2,1%	-1,5%	-9,5%

Tabelle 6: Mittelwerte der prozentualen Veränderungen der Immunglobulin-Konzentrationen

Die Änderungen der Immunglobulin-Konzentrationen sind so gering, daß auf eine statistische Auswertung verzichtet wurde.

2.3. Hämatologische Parameter

Für das Hämoglobin, den Hämatokrit und die Erythrozytenzahl ergaben sich bei keinem Probanden stärkere Schwankungen oder gar auffällige Werte (Einzelwerte siehe im Anhang Tabellen 21 - 26).

Besonderes Augenmerk wurde auf die Leukozytenzahlen gelegt. Im Folgenden sind die prozentualen Abweichungen vom Ausgangswert (= Mittelwert aus dem -3. und 1. Tag), die Mittelwerte (MW) und die Standardabweichungen (S) berechnet (Einzelwerte der Leukozytenzahlen im Anhang Tabellen 27 und 28).

a) Verum-Gruppe

Proband /	Änderungen zu Ausgangswert am					
	2.	3.	4.	5.	8.	11. Tag
3	-14%	7%	2%	2%	10%	-13%
11	3%	17%	12%	-6%	6%	6%
13	15%	8%	6%	-4%	6%	18%
15	9%	4%	13%	11%	16%	6%
16	15%	12%	1%	4%	41%	14%
19	-6%	11%	6%	1%	1%	-7%
21	-12%	-24%	-18%	-24%	-8%	-10%
25	-11%	1%	5%	-7%	-7%	4%
30	-4%	-1%	-1%	8%	-9%	-8%
32	-1%	-9%	-12%	1%	-5%	-13%
35	-4%	3%	-4%	3%	-3%	-4%
38	-2%	-4%	-11%	-22%	7%	-15%
41	-9%	-8%	-15%	-20%	-20%	-17%
45	-16%	7%	-11%	-21%	-2%	-11%
MW	-2,6%	1,7%	-1,9%	-5,3%	2,4%	-3,6%
S	10,1%	10,5%	10,1%	11,9%	14,4%	11,2%

Tabelle 7: Prozentuale Veränderungen der Leukozytenzahlen zum Ausgangswert in der Verum-Gruppe

b) Placebo-Gruppe

Proband /	Änderungen zum Ausgangswert am					
	2.	3.	4.	5.	8.	11. Tag
1	6%	14%	17%	21%	19%	17%
12	17%	54%	11%	13%	7%	1%
17	-9%	2%	2%	8%	13%	4%
18	-7%	-15%	0%	-6%	-11%	-14%
23	-17%	-12%	-18%	-20%	-15%	-15%
28	2%	-5%	-18%	-9%	-12%	-15%
29	-3%	-2%	-3%	-14%	-7%	13%
31	36%	-1%	-18%	20%	3%	-3%
34	6%	-3%	16%	-6%	-6%	6%
36	21%	-4%	5%	-21%	-4%	-7%
39	-4%	-10%	-14%	-12%	-8%	-18%
40	-21%	-7%	-17%	-26%	-16%	-18%
46	-5%	1%	-7%	-18%	5%	-8%
MW	1,7%	0,9%	-3,4%	-5,4%	-2,5%	-4,4%
S	15,7%	17,5%	13,1%	15,9%	10,9%	11,8%

Tabelle 8: Prozentuale Veränderungen der Leukozytenzahlen zum Ausgangswert in der Placebo-Gruppe

Die durchschnittlichen Änderungen der Leukozytenzahlen sind in beiden Gruppen sehr gering, doch sind in beiden Gruppen die Schwankungen, ersichtlich an der Standardabweichung, sehr groß. Auf eine weitere statistische Auswertung wurde verzichtet.

2.4. Klinisch-chemische Parameter

Bei den Leberenzymen (GOT, GPT, aP und gamma-GT), dem Gesamteiweiß und der Eiweiß-Elektrophorese ergaben sich keine stärkeren Schwankungen. Die Einzelwerte liegen alle im Normbereich (Einzelwerte siehe im Anhang Tabellen 29 und 30). Auf eine statistische Auswertung wurde deshalb verzichtet.

Bei den Blutzuckerwerten (siehe Anhang Tabellen 31 und 32) ergaben sich zum Teil stärkere Schwankungen und erhöhte Werte bis ca. 135 mg/dl. Da die betreffenden Probanden glaubhaft versicherten, nüchtern zur Blutabnahme erschienen zu sein, dürfte es sich hier wohl um Effekte gehandelt haben, die durch Bewegung und Aufregung bedingt waren. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den Blutzuckerwerten und den Veränderungen der Phagozytose-Aktivitäten; außerdem sind diese Blutzuckerschwankungen gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt. Eine Verfälschung der Versuchsergebnisse durch diesen Faktor kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

2.5. Blutkörperchensenkungsreaktion

Bei der ohnehin mit vielen Fehlermöglichkeiten behafteten Blutkörperchensenkungsreaktion nach Westergren ergaben sich teilweise auch stärkere Schwankungen (Einzelwerte siehe im Anhang Tabellen 33 und 34). Diese sind jedoch mit größter Wahrscheinlichkeit auf methodische Fehler zurückzuführen. So dürften beispielsweise die erhöhten Werte am 8. Tag des 1. Durchganges auf fehlerhafte Bestimmung zurückzuführen sein, da sie gleichmäßig verteilt in beiden Gruppen vorkamen. Aus diesem Grund sollen die Werte nicht weiter diskutiert werden.

2.6. Befindlichkeits-, Verlaufs- und Abschlußbefragungsbögen

Bei keinem der Probanden ergab sich eine auffällige Veränderung des subjektiven Befindens, soweit dies von unserem Fragebogen erfaßt werden konnte. Ebenso zeigte sich keine deutliche Temperaturerhöhung.

In der Placebo-Gruppe gaben 2 Probanden das Auftreten von Kopfschmerzen an, in der Verum-Gruppe gaben je 2 Probanden Durchfall und Bauchschmerzen für einige Stunden an.

In der Placebo-Gruppe gab niemand an, eine Wirkung verspürt zu haben. Trotzdem vermutete ein Proband, Verum erhalten zu haben, während 8 Probanden zurecht glaubten, Placebo erhalten zu haben; die restlichen 4 Probanden waren unentschieden.

In der Verum-Gruppe vermuteten 3 Probanden (zu recht), Verum erhalten zu haben, 5 Probanden waren unentschieden, während 6 Probanden vermuteten, Placebo bekommen zu haben. Dies zeigt unter anderem auch, daß die Einfachblindbedingungen recht erfolgreich eingehalten werden konnten.

2.7. Nachbefragung

Zum Zeitpunkt der Nachbefragung waren alle Teilnehmer darüber informiert, welche der Testsubstanzen ihnen verabreicht worden war.

In der Verum-Gruppe gaben 7 der 14 Probanden an, in den ca. 3 Monaten nach Abschluß der Injektionen an einer "Erkältungskrankheit" im weitesten Sinne erkrankt zu sein, die wiederum in 2 Fällen mit Fieber (Temperatur rektal höher als 38°C) einherging. In 3 Fällen wurde ein kürzerer und leichterer, in 3 Fällen ein längerer und schwererer Verlauf angegeben, bei den restlichen kein Unterschied zu früher.

8 Teilnehmer meinten, eher seltener als in früheren Jahren in diesem Zeitraum erkrankt zu sein, während 2 Probanden eine Zunahme der Krankheitshäufigkeit beobachteten. Bei den anderen ergab sich keine Veränderung.

In der Placebo-Gruppe waren dagegen nur 5 der 12 Probanden, die den Fragebogen zurückgeschickt hatten, erkrankt (jeweils nur 1 mal), in 2 Fällen mit Fieber. In einem Fall wurde ein schwererer Verlauf festgestellt. Fünf Teilnehmer waren seltener als früher krank geworden. Ansonsten hatten sich bei den Probanden dieser Gruppe keine Veränderungen ergeben.

Immunstimulation bezeichnet ein therapeutisches Vorgehen mit dem Versuch, durch Pharmaka (meist pflanzlicher Herkunft) eine Steigerung spezifischer oder unspezifischer körpereigener Abwehrmechanismen zu induzieren (17). Diese Immunstimulation, früher auch als Reizkörper- oder Umstimmungstherapie bezeichnet, hat eine lange Geschichte. So wurde in früheren Jahrhunderten bereits ein lokaler Abszeß durch Terpentinöl hervorgerufen, eine lokale Entzündung durch Verätzung, Verbrennung oder lokalen Blutstau ausgelöst. Der Bier'sche Jodtropfen zur Kupierung des Schnupfens, die Malaria- oder Fiebertherapie der Lues durch Wagner-Jauregg oder die Injektion von Blut und Milcheiweiß zur Behandlung von Entzündungen durch Ferdinand Hoff waren die Anfänge dessen, was heute Immunstimulation genannt wird. Auch heute noch werden entzündungserregende Antiseptika bei Schleimhautinfektionen eingesetzt, z.B. Zinkulfat bei Konjunktivitis, Urethritis und Vaginitis, Silbernitrat bei Angina Plaut-Vincent, zu Spülungen von Harnblase und Harnröhre bei Gonorrhoe sowie zu Wundspülungen. Alle diese therapeutischen Vorgehensweisen beruhen auf der empirisch gewonnenen Beobachtung, daß ein lokaler Entzündungsreiz die gesamte Abwehrlage gegenüber pathogenen Keimen anheben kann (30, 62).

Fauve (19) gelang es, diese Beobachtung tierexperimentell zu belegen: Mäusen wurde mit Magnesiumsilikat, einem nicht-antigen wirksamen Irritans, ein Granulom am Rücken gesetzt. Mehrere Tage später wurden sie mit unterschiedlichen Pathogenen infiziert. Das Ergebnis war, daß jene Mäuse, welchen ein Granulom gesetzt worden war, im Gegensatz zur Kontrollgruppe überlebten.

Reizkörpertherapie ist eine präventiv-protektiv wirksame, nicht eigentlich eine therapeutisch-kurative Therapie. Sie greift, im Gegensatz zu einer spezifischen Therapie, die unmittelbar am Krankheitserreger oder am erkrankten Organ ansetzt, an den Reaktionen des Gesamtorganismus an und sucht die natürlichen Abwehrvorgänge, die er gegen die Krankheit in Bewegung setzt, anzuregen oder zu steigern (29, 30, 32, 41). Bei chronischen Krankheiten, z.B. rheumatische Erkrankungen und chronische Entzündungsherde, treten diese natürlichen Abwehrvorgänge nur unzureichend auf. Die unspezifische Therapie versucht nun, bei derartigen Erkrankungen mit mangelnder Heilungstendenz, durch einen unspezifischen Reiz, eventuell in mehrfacher Wiederholung, den gesetzmäßigen Ablauf der bei akuten Erkrankungen spontan auftretenden Abwehrvorgänge herbeizuführen. Mit den nun gesteigerten Abwehrkräften wird dem Körper die Möglichkeit gegeben, auch den chronischen Herd auszuheilen. Der Ausfall der Reaktionen auf unspezifische Reizmittel ist sehr unterschiedlich. Er ist

abhängig von der Reaktionslage des Organismus, ferner von der Art, der Anwendungsweise, der Dosierung und den Intervallen der Anwendung des unspezifischen Reizmittels. Auch hier gilt die Arndt-Schulz'sche Regel, daß zu kleine Dosen unterschwellig sein können, mittlere Dosen vielleicht die gewünschte Reaktion herbeiführen und zu große Dosen einen Lähmungseffekt haben können (32).

Fanselow (18) gelang es, diese Regel durch einige in-vitro Untersuchungen zu bestätigen. Sie untersuchte die Steigerung der Phagozytose-Aktivität der Granulozyten in Abhängigkeit von der Dosierung von Pflanzenextrakten aus *Echinacea purpurea* und *Aristolochia clematitis*.

Das über viele Jahre in Vergessenheit geratene therapeutische Konzept der Immunstimulation wird heute aus folgenden Gründen wieder stärker beachtet:

- die verschiedenen Mechanismen des Immunsystems sind weitgehend bekannt
- man weiß, daß Zusammenhänge zwischen der Entstehung bösartiger Geschwülste und der Funktion des Immunsystems bestehen
- die antibakterielle Chemotherapie unterhält einen Circulus vitiosus. Besonders für immunologisch geschädigte Patienten muß deshalb nach Alternativen oder Ergänzungen zur Antibiotikatherapie geforscht werden (17).

Eine der wichtigsten Zellen des unspezifischen Immunsystems ist der neutrophile Granulozyt. Durch seine Fähigkeit zur Phagozytose hat er eine wichtige Schutzfunktion gegen eindringende Bakterien, Pilze oder Protozoen. Diese besondere Stellung im Ablauf einer Infektion wird in fataler Weise sichtbar, wenn entweder die Zahl oder die Funktion der Granulozyten durch angeborene oder erworbene Störungen pathologisch verändert ist. Fast immer sind diese Krankheitsbilder von einer hohen Infektanfälligkeit begleitet und trotz Antibiotikatherapie von schlechter Prognose (3). Der neutrophile Granulozyt wurde so die Zielzelle vieler Untersuchungen. Quadripur (48) konnte in einer Untersuchung an 60 Personen zeigen, daß die Phagozytose-Aktivität der Leukozyten bei schweren Infektionen stark beeinträchtigt sein kann. Er stellte die Phagozytose-Aktivität der Leukozyten von 30 Patienten mit schweren Staphylokokken-Infektionen der Haut den Befunden von 30 Gesunden gegenüber. Die Phagozytose-Aktivität der Gesunden lag hochsignifikant höher als die der Kranken. Wodurch die Schwäche der Phagozytose bei den Kranken bedingt ist, ist noch nicht endgültig geklärt.

Diskutiert wird Erschöpfung, Schädigung oder Toleranz gegenüber bakteriellen Toxinen.

In einer weiteren Studie (49), ebenfalls an Patienten mit schweren bakteriellen Infektionen der Haut, konnte Quadripur im Doppelblindversuch nachweisen, daß Esberitox, ein pflanzliches Kombinationspräparat, oral über 14 Tage verabreicht, die Phagozytose-Aktivität hochsignifikant gegenüber einem Placebo steigert.

Coeugniet und Kühnast (13) untersuchten die Wirkung von Echinacin auf die zellvermittelte Immunität und die Rezidivhäufigkeit bei Patientinnen mit rezidivierender Candidiasis. Die zellvermittelte Immunität wurde mit einem Hauttest (Multitest Mérieux) getestet. Die 203 Patientinnen wurden in 5 Gruppen eingeteilt, von denen eine Gruppe als Kontrollgruppe 6 Tage lang nur mit Meconazolnitrat-Creme lokal behandelt wurde. Die Patientinnen der anderen Gruppen erhielten zusätzlich Echinacin entweder s.c., i.m., i.v. oder oral über 10 Wochen. Der Multitest Mérieux wurde vor der Therapie, 2 Wochen und 10 Wochen nach Therapiebeginn durchgeführt. Die Auswertung der Ergebnisse zeigte, daß unabhängig von der Applikationsart des Echinacin, es in allen Behandlungsgruppen unter der 10 wöchigen Therapie zu einer gleichsinnigen und vergleichbaren Steigerung der zellvermittelten Hautreaktion vom verzögerten Typ kam. Die Rezidivhäufigkeit, die in der Kontrollgruppe mit 60,5 % sehr hoch lag, konnte durch die adjuvante unspezifische Immunstimulation mit Echinacin auf Werte zwischen 5 und 16 %, je nach Applikationsform, drastisch gesenkt werden.

Daß derartige Präparate auch bei gesunden Organismen eine Steigerung der Phagozytose-Aktivität bewirken, zeigen mehrere Untersuchungen. Kuhn (38) konnte im Tierexperiment zeigen, daß sich bei einer lokalen experimentellen Infektion mit hämolysierenden Streptokokken, die ein durch Echinacin vorbereitetes Gewebe trifft, entweder kein Infektionsherd bildet oder die Abwehrreaktionen des Organismus so stark sind, daß eine Ausbreitung verhindert wird und die Infektion in wenigen Tagen zum Erliegen kommt. Bei der Kontrolle kommt es zu Lyse mit völligem Zusammenbruch der Epidermis.

Möse (45) verabreichte 12 gesunden männlichen Probanden an 4 Tagen Echinacin i.m. und stellte eine signifikante Steigerung der Phagozytose-Aktivität fest.

Kluthe (35) untersuchte das Verhalten der Phagozytose-Aktivität der peripheren Granulozyten in 2 Doppelblindstudien an je 12 gesunden Probanden nach therapeutischen Dosen der Aristolochiasäure aus *Aristolochia clematitis*. Während des 10 tägigen Behandlungszeitraumes war ab dem 3. Tag eine gesicherte Steigerung, die ihren Höhepunkt zwischen dem 7. und 10. Tag erreichte, nachzuweisen. Die Werte gingen innerhalb einer Woche nach Absetzen auf das

Ausgangsniveau zurück. Wegen des Verdachtes auf Kanzerogenität aufgrund einer bei Mäusen durchgeführten Aristolochiasäure-Behandlung (42) wurden jedoch Aristolochiasäure-haltige Präparate vom Arzneimittelmart genommen.

In dieser Studie wurde der Einfluß der Kombination der beiden Präparate Gripp-Heel und Engystol auf die Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten untersucht.

Wagner hatte diese Medikamente zahlreichen Prüfungen sowohl im Granulozyten- und carbon-clearance Test als auch im Biolumineszenz-Test unterzogen. Es konnten dabei Steigerungsraten der Phagozytose-Aktivität von 20 - 40 % erreicht werden, wobei die 1:1 Mischung der beiden Präparate Gripp-Heel und Engystol wirksamer war als die beiden Einzelpräparate (60, 62, 63).

Im 2. Vorversuch dieser Studie konnten diese Ergebnisse andeutungsweise bestätigt werden. In der Wirkstoffgruppe betrug die Steigerung nach dem 3. Behandlungstag bei intravenöser Injektion der Testsubstanzen 29 % gegenüber dem Ausgangswert, die Phagozytose-Aktivität fiel jedoch nach dem 4. Behandlungstag auf Werte unter dem Ausgangswert ab und lag nach dem 5. Behandlungstag nochmals geringfügig über dem Ausgangsniveau. Mit einer Interpretation dieser Ergebnisse, dem abrupten Abfallen während der Behandlung, sowie mit allen Ergebnissen der Vorversuche möchte ich sehr zurückhaltend sein, da die Anzahl der Versuchspersonen zu gering ist (teilweise ist eine Therapiegruppe nur durch eine Versuchsperson vertreten) und auch die Schwankungen innerhalb einer Therapiegruppe zum Teil sehr beträchtlich sind. Im 1. Vorversuch wurde die Testsubstanz sicher zu selten verabreicht, um eine Wirkung erwarten zu können.

Das Ergebnis der Prüfung der Objektivität, die im 1. Vorversuch mituntersucht wurde, war zufriedenstellend. Die schlechten Variationskoeffizienten am 8. Tag bei Proband 3 und am 1. Tag bei Proband 5 lagen, nach nochmaliger Prüfung der Objektträger, mit großer Wahrscheinlichkeit an der schlechten Färbung dieser Objektträger, was auch bei sorgfältigem Arbeiten und genauem Einhalten der Zeiten leider schwer zu vermeiden ist. Um jedoch eine Beeinflussung der Ergebnisse im Hauptversuch durch das Auszählen auszuschließen, wurden alle Objektträger einer Therapiegruppe von nur einer Person ausgezählt.

Die Statistik des Hauptversuches zeigt, daß in der Verumgruppe bereits am 3. Tag eine signifikante Steigerung gegenüber dem Ausgangswert aufgetreten ist, die ihren Höhepunkt am 5. Tag erreicht und rund 21 % beträgt. Da an diesem Tag aber die Behandlung abgebrochen wurde, kann nicht gesagt werden, ob das auch die maximal erreichbare Phagozytose-Aktivitäts-Steigerung darstellt. Die Werte der

Phagozytose-Aktivität fallen nach Absetzen der Therapie sehr schnell auf das Ausgangsniveau zurück. So besteht am 8. Tag des Beobachtungszeitraumes (= 3. Tag nach Absetzen der Therapie) statistisch kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert.

Eine Erklärung für den signifikanten Abfall der Phagozytose-Aktivität in der Placebogruppe am 5. und 8. Tag des Beobachtungszeitraumes kann nicht gefunden werden.

Der U-Test nach Wilcoxon et al. zeigt, daß die Änderung der Phagozytose-Aktivität zwischen der Placebo- und der Verum-Gruppe am 3./4. und 5. Tag hochsignifikant, am 8. Tag noch signifikant ist.

Alle weiteren Parameter, die während des Beobachtungszeitraumes untersucht wurden, wurden von der Behandlung mit Gripp-Heel und Engystol nicht beeinflusst. Besonders geschätzt wurde dabei auf die Immunglobulin-Konzentrationen und die Leukozytenzahlen.

Das Ergebnis der Untersuchung auf Reproduzierbarkeit der Ergebnisse möchte ich mit Variationskoeffizienten von maximal 2,1 % als sehr gut bezeichnen.

Aus diesen Ergebnissen und auch dem Ergebnis der Nachbefragung ist zu schließen, daß diese Anwendungsweise der täglichen i.v.-Infektion nicht zur prophylaktischen Anwendung geeignet ist. Ihr Haupteinsatzbereich dürfte wohl darin bestehen, sofort bei den ersten Anzeichen eines grippalen Infektes mit der Therapie zu beginnen, um dadurch eventuell den Krankheitsverlauf und die Erkrankungsdauer positiv zu beeinflussen.

Studien mit dieser Fragestellung wurden u.a. von Bockhorst und Gassinger durchgeführt. Bockhorst (6) konnte den positiven Einfluß von Esberitox in einer Studie an insgesamt 106 Patienten aller Altersgruppen mit Herpes simplex Infektionen zeigen. Als Parameter galten die Gesamtheilungsdauer und die Begleitsymptome Juckreiz und Schmerz. Die Gesamtheilungsdauer, die in der Literatur mit 10 - 11 Tagen angegeben wurde, betrug bei den mit Esberitox behandelten Patienten 6,8 Tage und die Linderung von Juckreiz und Schmerz wurde als besonders gut beurteilt.

Gassinger (23) verglich das herkömmliche Therapeutikum Acetylsalicylsäure mit dem Phytotherapeutikum Eupatorium perfoliatum D2 in einer kontrollierten klinischen Studie an 53 Patienten mit grippalem Infekt in ihrer Wirkung auf subjektive Symptome und klinische Befunde am 1., 4. und 10. Behandlungstag. Als Kriterien für die Diagnose "Grippaler Infekt" galt das Vorhandensein von Gliederschmerzen und einem weiteren der folgenden Symptome: erhöhte Temperatur, Bronchitis, Rhinitis, Laryngitis, Pharyngitis. Weder im Beschwerdebild noch im Fiebertverlauf oder in den Laborwerten ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Gerade bei Virusinfektionen, für deren Therapie oder Prophylaxe noch kein spezifisches Mittel zu Verfügung steht, sind allgemeine abwehrsteigernde Maßnahmen von großer Bedeutung. Besonders anfällig für Virusinfekte sind Kleinkinder und Säuglinge. Die häufigsten Erreger dieser, meist die oberen Luftwege betreffenden Infektionen sind Adenoviren, Rhinoviren, RS-Viren, Parainfluenzaviren und Enteroviren. Bei einer in einem Kinderkurheim durchgeführten Studie konnte Freyer (22) die prophylaktische Wirkung von Esberitox aufzeigen. Die Hälfte der an der Studie beteiligten 286 Kinder erhielt während des 6-wöchigen Kuraufenthaltes täglich 3 mal 20 Tropfen Esberitox, die andere Hälfte blieb ohne Medikament. Hinsichtlich der Infekthäufigkeit zwischen den behandelten Kindern und der unbehandelten Kontrollgruppe war ein hochsignifikanter Unterschied feststellbar.

Zur Frage der prophylaktischen Wirkung von Gripp-Heel und Engystol wären weitere Untersuchungen durchzuführen, wobei der Beobachtungszeitraum wesentlich länger gewählt werden müßte. Auch wäre eine andere Applikationsweise zu untersuchen, da eine tägliche intravenöse Injektion über einen längeren Zeitraum in der Praxis nicht durchführbar ist. Zu denken wäre dabei an eine orale Verabreichung oder intramuskuläre Injektionen in größeren Abständen.

Eine weitere, neben den neutrophilen Granulozyten sehr wichtige Zellart des unspezifischen Immunsystems ist der Makrophage. Makrophagen, Zellen des mononukleär-phagozytären Systems, sind aufgrund ihrer relativen Resistenz gegen ionisierende Strahlen oder Zytostatika bei immunologisch geschwächten und granulozytopenischen Patienten oft noch ausreichend repräsentiert. Sie sind vorwiegend in der Leber, Milz, Peritoneum, Nervensystem und im Bereich der Lunge lokalisiert.

Die Aufgaben der Makrophagen sind vielfältig: Ihre Hauptaufgabe besteht in der Phagozytose und dem intrazellulären Abbau körperfremden Materials. Sie produzieren zahlreiche biologisch aktive Substanzen und übernehmen durch ihre Fähigkeit, gealterte und fremde Zellen zu erkennen und zu zerstören, eine wichtige Aufgabe bei der Tumabwehr. Außerdem spielen sie eine wesentliche Rolle in der Induktion von Immunreaktionen. Die Kooperation zwischen Makrophagen und Lymphozyten ist eine Grundvoraussetzung für das Zustandekommen von antikörperbildender als auch zellvermittelter Immunität. Sie bauen nicht das gesamte phagozytierte Material intrazellulär ab, sondern lokalisieren einen Teil davon auf der Membran und bieten es so den Lymphozyten zur Antigenerkennung dar. Unanue konnte zeigen, daß ein Antigen, das dem Organismus an Makrophagen gebunden dargeboten wird, bis zu 10 000 mal stärker immunogen ist als eine vergleichbare Menge desselben Antigens in löslicher Form dargeboten.

Die von den Makrophagen gebildeten Substanzen sind zum einen Enzyme, wie z.B. lysosomale hydrolytische Enzyme, Plasminogenaktivatoren, Collagenase und Elastase, zum zweiten Substanzen, die bei der unspezifischen Infektabwehr beteiligt sind, wie Lysozym, Complement, Interferon und Sauerstoffradikale, und schließlich Substanzen, die modulierend auf andere Zellen wirken. Hier wären vor allem Prostaglandine, koloniestimulierende Faktoren und lymphozyten-stimulierende Moleküle zu nennen.

Die Aufgabe der Zytotoxizität üben sie auf verschiedene Weise aus, es ist jedoch immer der direkte Kontakt zwischen Makrophage und sogenannter Zielzelle Voraussetzung. Die erste Möglichkeit ist die durch Lymphozyten-Mediatoren induzierte Zytotoxizität. Nach einer 12 - 24 stündigen Inkubation mit Lymphozyten-Mediatoren ist der Makrophage hocheffektiv zytotoxisch und zerstört alle schnell proliferierenden Zielzellen, vor allem Tumorzellen, und intrazelluläre Parasiten wie Tuberkelbakterien, Leishmanien, Salmonellen, die sich sonst im Makrophagen vermehren würden. Im lebenden Organismus werden die Makrophagen am Ort einer Immunreaktion aktiviert, da dort durch den Kontakt des Antigens mit den sensibilisierten Lymphozyten Lymphozyten-Mediatoren freigesetzt werden. Der Makrophage wird bei der zytotoxischen Aktion nicht geschädigt und kann somit immer neue Zielzellen zerstören. Sein Aktivierungszustand bleibt 24 - 48 Stunden erhalten. Eine weitere Möglichkeit ist die Antikörper-abhängige Zytotoxizität. Hierbei werden Zielzellen zerstört, die mit Antikörpern beladen sind. Der Kontakt zwischen einem ruhenden, d.h. nicht aktivierten Makrophagen, und dem an der Zielzelle gebundenen Antikörper führt zur Zerstörung dieser. Als Zielzelle dienen antikörper-beladene Erythrozyten, Tumorzellen und veränderte körpereigene Zellen, gegen die ein Antikörper gebildet wurde, wie es bei den Autoimmunerkrankungen der Fall ist. Die letzte Möglichkeit ist die natürliche Zytotoxizität. Ihr Mechanismus ist noch nicht aufgeklärt, es ist nur bekannt, daß sie durch Interferon gesteigert werden kann. Die Makrophagen zerstören ohne Aktivierung oder Antikörper-Kontakt einige Tumorzellen, während andere weitgehend resistent sind. Diese Funktion wird von Vorläuferstufen des Makrophagen, den Promonozyten, ausgeübt. Eine andere Bezeichnung für diese Zellart ist "Natural Killer Cells" (17, 39).

Aus dem oben gesagten und den folgenden Versuchen geht die Wichtigkeit der Makrophagen für eine gut funktionierende Abwehr hervor:

Mäuse erhielten eine Einzeldosis von 200 mg/kg Körpergewicht Cyclophosphamid. Innerhalb von 3 Tagen wurden die Mäuse granulozytopenisch. In diesem Zustand sind sie besonders empfindlich gegen gram-negative Erreger, z.B.

Proteus, Klebsiellen, *Pseudomonas aeruginosa*. Während 50 Mill. *Pseudomonas aeruginosa* Keime pro Tier nötig sind, um bei 50 % eines gesunden Mäusekollektivs eine tödliche Infektion zu erzeugen, sind es bei Tieren, die mit Cyclophosphamid vorbehandelt wurden, nur 170 Keime. In weiteren Versuchen wurden granulozytopenische Tiere mit tödlichen Dosen von gram-negativen Keimen infiziert und unmittelbar vor oder gleichzeitig damit erhielt die Hälfte der Tiere eine immunstimulierende Substanz. Das Ergebnis war, daß 90 - 100 % der unbehandelten Tiere bis zum 14. Tag nach der Infektion starben, während 80 - 100 % der behandelten Tiere überlebten (17).

Beuscher (5) gelang es, ebenfalls im Tierversuch, das gute Ansprechen der Peritonealmakrophagen auf eine Behandlung mit Esberitox zu zeigen. Er untersuchte die Phagozytose-Aktivität der Peritonealmakrophagen mit Hilfe von Staphylokokken, die mit Nitrobleutetrazolium (NBT) markiert waren und stellte fest, daß die Mäuse, die einige Tage Esberitox intraperitoneal zur Aktivierung der Makrophagen erhielten, eine höhere Phagozytose-Rate aufwiesen als die Kontrollgruppe.

Ob auch Gripp-Heel und Engystol die Aktivität der Makrophagen beeinflussen, kann aus vorliegender Studie nicht gesagt werden. Es ist jedoch gut vorstellbar und sollte deshalb auch untersucht werden. Besonders wichtig ist diese Fragestellung für Patienten, die im Zustand der Granulozytopenie nach einem Zytostatika-Zyklus im höchsten Maße besonders durch gram-negative Erreger lebensgefährlich bedroht sind.

Ein weiteres mögliches Anwendungsgebiet der Immunstimulation stellt das breite Patientenkollektiv dar, das einer Behandlung mit Antibiotika bedarf. Denn Antibiotika können, neben der Wirkung auf Bakterien, auch die Funktion des Immunsystems beeinflussen. Dies kann gerade bei abwehrgeschwächten Patienten, z.B. Patienten mit primärer oder sekundärer Granulozytopenie und/oder Funktionsstörungen der Phagozyten, die ohnehin in erhöhtem Maße anfällig für bakterielle Infektionen sind, von großer Bedeutung sein. So stellte Milatovic (44) unter anderem die beträchtliche Einschränkung der Motilität und Chemotaxis der Leukozyten nach oraler Gabe von Tetracyclinen an freiwilligen Versuchspersonen heraus. Auch die Phagozytose-Aktivität ist unter Tetracyclin-Therapie deutlich herabgesetzt. Zu diesem Ergebnis kamen auch Forsgren et al. (20), die 2 und 4 Stunden nach Gabe von Tetracyclin eine Verminderung der Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten beschrieben. 24 Stunden nach Verabreichung war der Tetracyclin-Spiegel sehr niedrig, die Phagozytose-Aktivität der Granulozyten war wieder normal.

Stolze und Forth (55) empfahlen deshalb zur Optimierung der Antibiotikatherapie die gleichzeitige Gabe eines Immunstimulans. Sie stützten ihre Empfehlung auf eine offene kontrollierte Studie, die an 4196 Patienten mit bakteriellen Atemwegsinfektionen, überwiegend Angina tonsillaris, durchgeführt wurde. In dieser Studie erhielt ein Teil der Patienten nur ein Antibiotikum, ein anderer Teil erhielt zusätzlich Esberitox oral. In der zusätzlich mit Esberitox behandelten Gruppe wurde der Therapieerfolg signifikant schneller erreicht als in der herkömmlich therapierten Gruppe. Auch die Rezidivhäufigkeit war wesentlich geringer.

Ein anderes unspezifisches Reizkörpertherapeutikum wurde von Meyer-Rohn (43) untersucht. Es konnte durch Bestimmung des opsonischen Index mit Hilfe der modifizierten Wright'schen Versuchsanordnung der Nachweis erbracht werden, daß nach therapeutischen Penicillin-Gaben beim Menschen eine zusätzliche Omnadin-Verabreichung zu einer Steigerung der Phagozytose-Aktivität im Vollblut führt. Eine alleinige Penicillin-Verabreichung führte unter den gewählten Bedingungen sogar zu einer Verringerung der Phagozytose-Aktivität.

Es wurde schon an mehreren Stellen auf die negativen Auswirkungen der Zytostatika-Therapie auf das Immunsystem hingewiesen. Auch die Strahlentherapie, ein weiterer wichtiger Pfeiler der Carcinom-Therapie, hat u.a. sehr nachteilige Folgen auf das Immunsystem. Die Granulozytopenie und Knochenmarksdepression beim akuten Strahlenschaden bei unerwarteten oder iatrogenen Strahlenexpositionen führt nicht selten zu gefährlichen oder gar lebensbedrohlichen Infektionen.

Leicht zu applizierende und gut verträgliche Therapiesubstanzen wären als Bereicherung der konventionellen Therapie in solchen Fällen von beträchtlichem Wert. Die Suche richtet sich nach Substanzen zur Reduzierung oder Kompensierung der Knochenmarksschädigung und somit auch zur Stimulierung des Immunsystems. Die Arbeitsgruppe von Dr. Gerbes (24) prüfte das Präparat Echinacea complex bei Mäusen mit akuten Strahlenschäden nach Bestrahlung im therapierelevanten mitteltalen Bereich. Die Mortalität bestrahlter Mäuse ließ sich signifikant senken, wenn sie an 8 Tagen vor oder an 8 Tagen nach Strahlenexposition täglich Echinacea complex intramuskulär injiziert bekamen.

Echinacea purpurea, Apis, Bryonia, Eupatorium perfoliatum, Thuja und Tropaeolum majus sind die Inhaltsstoffe von Echinaces complex. Drei dieser Substanzen sind auch in Gripp-Heel enthalten.

Auch in der Anästhesie und Intensivmedizin werden immunologische Fragen immer mehr diskutiert. Der Therapieerfolg, in den letzten Jahren stark verbessert durch große Fortschritte der operativen Disziplinen, der Anästhesiologie und Intensivmedizin, wird weitgehend durch komplizierende Infektionen, Sepsis oder beschleunigtes postoperatives Tumorstadium limitiert. Neben vielen Faktoren, wie z.B. Alter und Ernährungszustand des Patienten, Dringlichkeit der Operation, Operationseffort, Änderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt während der Operation usw., die den Heilungsprozeß bestimmen, liegen auch einige Hinweise vor, die einen möglichen negativen Einfluß der Anästhesie auf die Immunantwort des Patienten aufzeigen (36). So konnte Makowski (40) eine Verlangsamung des Kernstoffwechsels der Bronchialepithelien durch die Inhalationsanästhetika Halothane und Enflurane bei narkotisierten Hunden zeigen.

Auch in-vitro Untersuchungen haben aufgezeigt, daß Halothane und dessen Metabolite eine Immunsuppression verursachen (28). Untersuchungen am hämatopoetischen System der Ratten zeigten eine Panzytopenie bei der Anwendung von Lachgas (27). Auch Halothane beeinflusst die Granulopoese bei Ratten negativ (8). Versuche mit Mäusen zeigten, daß die Leukozyten erheblich weniger Salmonellen phagozytierten, wenn die Tiere 6 Stunden Halothane inhaliert hatten (10). Diese Befunde wurden mit Leukozyten chirurgischer Patienten bestätigt, die unter Halothane- oder Äthernarkose operiert wurden. Die Phagozytose von Staphylokokkus aureus durch postoperativ entnommene Granulozyten war bis zu 24 Stunden postoperativ deutlich eingeschränkt (37). Weitere Untersuchungen an Leukozyten zeigten nach einer Halothane-Lachgas-Narkose eine verminderte Chemotaxis, eine Hemmung der Phagozytose und eine Depression der Nitroblautetrazolium Reduktion (9, 14).

Donovan stellte eine erhöhte Anfälligkeit des Organismus für Bakterien und andere toxische Substanzen fest, hervorgerufen durch eine Verminderung der RES-Funktion durch chirurgische Eingriffe und Narkose (16). Auch Greco (26) fand bei 85 % der Patienten eine postoperative Immunsuppression mit der Leukozytenmigrationshemmung.

Ein großes Problem stellen die Carcinomoperationen dar. Wie schon mehrfach dargestellt, ist mit Immunschwäche häufig fortschreitende Malignität verbunden. Vose und Moudgil (57) untersuchten Lymphozyten von Patientinnen nach einer Mastektomie unter Halothane-Narkose und registrierten eine geringere Fähigkeit, Karzinomzellen abzutöten.

Cochran et al. (12) konnten zeigen, daß bei Patienten mit einem seit Jahren bekannten Primärtumor dieser nach einer Operation sehr schnell metastasierte.

Daß nicht alle Narkoseverfahren das Immunsystem in gleicher Weise schwächen, konnte Böckers (7) nachweisen. Zur Prüfung des Effektes zweier Inhalationsnarkotika auf die Stoffwechselaktivität von Makrophagen wurden isolierten Alveolarmakrophagen von Meerschweinchen ein Lachgas-Halothan-Gemisch oder jeweils eines der beiden Anästhetika in vitro zugeführt. Dabei wurde die enzymatische Zellaktivität, die an eine intakte metabolische Phase gebunden ist, durch die Applikation von Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC) überprüft. Der Gehalt des zu Formazan enzymatisch reduzierten TTC wurde spektrometrisch bestimmt. Das Ergebnis war, daß sowohl Lachgas als auch die Kombination Lachgas-Halothan die Stoffwechselaktivität reversibel hemmten, während Halothan als Mononarkotikum bei klinischer Dosierung keinen negativen Einfluß ausübte.

Doenicke (15) konnte in einer Untersuchung an 30 Patienten zeigen, daß eine Halothan-Lachgas-Narkose in 11 von 15 Fällen eine starke Beeinträchtigung der RES-Funktion bewirkte, während bei den Patienten, die eine Neuroleptanalgesie erhielten, keine Depression des RES auftrat. Die phagozytische Aktivität des RES wurde mit Hilfe des Lipofundin-Clearance-Testes untersucht. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen war hochsignifikant.

Da nur eine ausgeglichene immunologische Abwehrlage des Körpers eine adäquate Abwehr im Alter, bei Infektionen und Karzinometastasen bewirkt, sollte einerseits darauf geachtet werden, daß Operations- und Narkoseverfahren angewandt werden, die das Immunsystem nicht zusätzlich beeinträchtigen, auf der anderen Seite sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, das Immunsystem während einer Narkose und der postoperativen Phase zu stärken.

Aus diesem kurzen und keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebenden Abriss geht hervor, wie wichtig es ist, die Suche nach immunstimulierenden Substanzen fortzusetzen, um die häufig vorkommenden Zustände der Depression des Immunsystems abwenden oder positiv beeinflussen zu können. Diese Zustände kommen sowohl natürlich als auch iatrogen verursacht vor. Trotz der positiven Erfahrungen, die mit vielen immunstimulierenden Substanzen, meist pflanzlicher Herkunft, gemacht wurden, wird es noch viele Jahre dauern, bis diese Substanzen klinische Anwendung in der Therapie mikrobieller Infektionen finden. Es sind noch eine Reihe von Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Immunstimulantien zu überwinden.

Eine Schwierigkeit liegt in der Natur der benützten Substanzen: Es handelt sich in den meisten Fällen um Makromoleküle, häufig um Gemische, die chemisch schlecht definiert sind, deren Wirkungsmechanismus nicht aufgeklärt ist und die häufig schlecht verträglich sind. Beispielsweise wurden schon sehr viele Inhaltsstoffe aus den Pflanzen *Echinacea purpurea* und *Echinacea angustifolia* isoliert, doch ist immer noch ungewiß, welche dieser Verbindungen für die therapeutische und prophylaktische Verwendung der Drogen als Immunstimulantien verantwortlich zu machen ist (67).

Vor allem der Aufklärung des Wirkungsmechanismus muß großes Interesse geschenkt werden, da ein Einfluß auf das spezifische Immunsystem auch nachteilige Folgen bei Autoimmunprozessen haben könnte. Erste Versuche, den Wirknachweis für derartige Präparate zu erbringen, stammen von Beuscher (3, 4, 5) und Wagner (58, 59, 64, 65, 66, 68).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Wahl des Zeitpunktes des Therapiebeginns dar. Aus den bisherigen Untersuchungen geht hervor, daß die beste Wirkung dann erzielt wird, wenn mit der Therapie einige Stunden vor der Infektion begonnen wird oder gleich zu Beginn einer Infektion, das heißt mit den ersten Anzeichen müßte die Therapie eingeleitet werden. Somit wären immunstimulierende Substanzen sehr gut für die Prophylaxe opportunistischer Infektionen bei Risikopatienten geeignet.

Als letzter Punkt ist zu beachten, daß eine immunstimulierende Substanz nur dort ihre Wirkung entfalten kann, wo auch eine Restaktivität des Immunsystems vorhanden ist. Das bedeutet, daß gerade bei denjenigen Patienten, die unter einer kompletten Immunsuppression stehen und Immunstimulantien am nötigsten bräuchten, die Hilfe am schwersten oder überhaupt nicht zu realisieren ist.

So steht die Immunstimulation als alleinige oder unterstützende Therapieform noch am Anfang ihrer Entwicklung. Viele Fragen sind noch ungeklärt. Die zu fordernde chemische und/oder biologische Standardisierung entsprechender Präparate erst wäre Voraussetzung für eine gezielten Einsatz in der Therapie (61, 68). Doch die bisher vorliegenden Forschungsergebnisse lassen große Hoffnung aufkommen, daß die Immunstimulation durch Pharmaka eine attraktive Alternative zur herkömmlichen Chemotherapie vieler Infektionen beim Menschen darstellt.

In vorliegender Studie wurde versucht, die in der ärztlichen Praxis bereits vielfach und mit Erfolg eingesetzten Phytotherapeutika Gripp-Heel und Engystol auf ihre Wirkung wissenschaftlich zu überprüfen.

Als Zielvariable galt die Phagozytose-Aktivität der neutrophilen Granulozyten, bestimmt durch die von Tympner modifizierte Methode nach Brandt. Weitere untersuchte Parameter waren BKS, Blutzucker, Immunglobuline der Klassen A, G und M, Gesamteiweiß, Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin und die Enzyme GOT, GPT, gamma-GT und aP. Außerdem wurde versucht, eine möglicherweise vorhandene prophylaktische Wirkung mit Hilfe eines Nachbefragungsbogens, der etwa 3 Monate nach Versuchsende verschickt wurde, zu erfassen.

Die 27 gesunden männlichen Probanden wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Die Verumgruppe erhielt über 5 Tage täglich je 1 Ampulle Gripp-Heel und Engystol intravenös injiziert, die Placebogruppe die entsprechende Menge physiologische Kochsalzlösung. Die Phagozytose-Aktivität wurde am -3., 1., 2., 3., 4., 5., 8. und 11. Tag bestimmt.

Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Steigerung der Phagozytose-Aktivität in der Verumgruppe bereits am 3. Tag, die am 5. Tag ihren Höhepunkt erreichte. Bereits 3 Tage nach Absetzen der Therapie war statistisch kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert mehr vorhanden.

Die Nachbefragung erbrachte keinen Hinweis für eine prophylaktische Wirkung.

VII. ANHANG UND TABELLEN

Institut für experimentelle
Anästhesie
Prof. Dr. med. A. Doenicke

Institut für biologische
Pharmazie
Prof. Dr. H. Wagner

Datum:.....

Probandennummer:.....

ANAMNESEBOGEN

Name, Anschrift.....
geb. am.....in.....Geschlecht m/w
Beruf bzw. soz. Status.....
Sind Sie mit diesem zufrieden? gar nicht-----sehr

Eigenanamnese

Fühlen Sie sich subjektiv gesund? ja () nein ()
Besteht eine akute Erkrankung? ja () nein ()
Bestehen chron. Erkrankungen? ja () nein ()
Waren Sie in den letzten 6 Monaten in
ärztlicher Behandlung? ja () nein ()
wenn ja, weshalb?
.....

Sind Sie schon einmal operiert worden?
woran? wann?
.....
.....

Sonstige Krankheiten, die ärztlicher Behandlung bedurften?
welche? wann?
.....
.....
.....

Unfälle / Verletzungen?
welche? wann?
.....

Längere Auslandsaufenthalte?
wo? wann?

Eigenanamnese, Fortsetzung

Medikation:

derzeit: keine () wenn ja, welche?

früher:

	häufig	selten	nie	zuletzt wann?
Antibiotika	()	()	()	
Kortikosteroide	()	()	()	
Hormone	()	()	()	
Schmerzmittel	()	()	()	
Entzündungshemmer	()	()	()	
Immunstimulatoren	()	()	()	
Schlafmittel	()	()	()	
Beruhigungsmittel	()	()	()	
Abführmittel	()	()	()	
Homöopathica	()	()	()	
Pflanzl. Medika-				
mente	()	()	()	
Sonstige	()	()	()	
.....	()	()	()	
.....	()	()	()	

Genußmittel:

Kaffee () ...Tassen/Tag
Zigaretten o.Ä. () .../Tag
(bitte angeben was genau)

Tee () ...Tassen/Tag
Alkohol () ...l/Tag
Psychopharmaka ()

Ernährung:

zeitlicher Verlauf:

Frühstück Uhr

AbendessenUhr

völlig unregelmäßig ()

Mittagessen Uhr

Zwischenmahlzeiten

verwendete Nahrungsmittel:

Fleisch ()	Vollkornprodukte ()	Eier ()
Zucker ()	Milchprodukte ()	Müslis ()
Mehl ()	Rohkost ()	Soja ()

Fammlilienanamnese:

	Vater	Mutter	Geschwister	Großeltern
Diabetes mellitus	()	()	()	()
Bluthochdruck	()	()	()	()
Fettsucht	()	()	()	()
Gefäßkrankheiten ..	()	()	()	()
Herz	()	()	()	()
Lunge	()	()	()	()
Niere	()	()	()	()
Krebs	()	()	()	()
Tuberkulose	()	()	()	()
Magen	()	()	()	()
Darm	()	()	()	()
Stoffwechsel	()	()	()	()
Hormone	()	()	()	()
Nerven	()	()	()	()
Geisteskrankheiten	()	()	()	()
Allergien	()	()	()	()
Gicht	()	()	()	()
Rheuma	()	()	()	()
Haut	()	()	()	()
Blutkrankheiten ...	()	()	()	()
Sonstiges	()	()	()	()
.....	()	()	()	()
Erbkrankheiten	()	()	()	()

Immunanamnese

Kinderkrankheiten:

Masern () Diphtherie () Mumps () Scharlach ()
Röteln () Keuchhusten () Polio () Windpocken ()
Sonstige

Operationen:

Mandeln () Polypen () Blinddarm ()

Infektionskrankheiten:

Typhus () Ruhr () Tbc () Gelbsucht ()
Hirnhautentzündung () Geschlechtskrankheiten ()
Sonstige

Grippale Infekte / Erkältungen:

	wie oft im Jahr?	welche Jahreszeit?
bis zur Schulreife		
derzeit		

	wie oft im Jahr?	Tages-/ Jahreszeit?
Schnupfen		
Husten		

Bitte angeben, falls in den letzten 6 Monaten eine derartige Erkrankung vorgelegen ist Nein () falls ja, was und wann?

Impfungen:

Polio () Mumps () Röteln () Keuchhusten ()
BCG () Tetanus () Masern () Diphtherie ()
Pocken () Hepatitis () Sonstige
Grippeschutzimpfung nein () ja () wann?

Allergien: keine () falls ja:

auf Hausstaub () Pollen () Tierhaare ()
Milch () Medikamente () Früchte ()
Sonstiges
erfolgte eine Testung? wann?
mit welchem Ergebnis ?
(bitte Allergiepaß vorlegen!)

unter welchem Erscheinungsbild?

Hautreaktionen () Asthma () Heuschnupfen ()
Schock () Durchfälle () Nahrungsmittelunverträglichkeiten () Sonstiges

Vegetative Anamnese

Tagesrhythmik:

Aufstehen: regelmäßig ... Uhr unregelmäßig von ... bis ...
zu Bett gehen:

Durst ca. ... l/Tag Appetit

Schlaf: gut () schlecht () unterbrochen ()
Einschlafen schwer () schnell ()
Aufwachen leicht () schwer () erfrischt ()
 noch müde ()

Leistungsfähigkeit: sehr gut () normal () mäßig ()
 gering ()

Schwitzen:

	nicht	mäßig	stark
in Ruhe	()	()	()
bei leichter Belastung	()	()	()
bei starker Belastung	()	()	()
im Schlaf	()	()	()

Urin: Häufigkeit .../Tag Menge ... l/Tag
 Farbe Geruch

Stuhl: Häufigkeit .../Tag Farbe
 Konsistenz Geruch

Schnupfen: regelmäßige Tageszeit? dünn/dick

Husten: regelmäßige Tageszeit?
 Auswurf? Farbe

Haarausfall: gering () normal () stark ()

Temperaturempfinden:

Wohlgefühl im Kühlen () Normalen (20°) () Warmen ()

Wetterempfindlichkeit: keine () wenn ja, bei welchen
Konstellationen?
wie sich äußernd?

Körperliche Bewegung: viel () normal () gering ()
überwiegende Tätigkeit: sitzend () stehend ()
 gehend ()

sportliche Betätigung: was wie oft?

Psychische Anamnese

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie einen Strich im zutreffenden Bereich der Skala machen.

- Sind Sie mit Ihrer sozialen Situation zufrieden?
vollkommen |-----| gar nicht
- Haben Sie persönliche Probleme (Partnerschaft, Eltern etc.)?
keine |-----| starke
- Stehen Sie derzeit unter Streß?
gar nicht |-----| sehr stark
- Haben Sie Ängste/Phobien?
gar nicht |-----| sehr stark
- Haben Sie depressive Phasen?
gar keine |-----| sehr häufig
- Haben Sie manische/überaktive Phasen?
gar keine |-----| sehr häufig
- Sind Sie derzeit eher in einer
depressiven |-----| manischen
Phase?
- Können Sie Ihre Gefühle nach außen hin zeigen?
gut |-----| gar nicht
- Haben Sie gute Freunde?
viele |-----| keine
- Haben Sie eher
zuviel |-----| zu wenig
Zeit?
- Wie verbringen Sie Ihre Freizeit?
ganz ruhig |-----| sehr aktiv
- Würden Sie sich eher bezeichnen als
ausgeglichen |-----| nervös?
- Empfinden Sie sich eher als
selbstsicher |-----| unsicher?
- Sind Sie, wenn Sie ein Ziel verfolgen, eher
ausdauernd |-----| schnell erschöpft?

Wie würden Sie sich charakterisieren? Eher optimistisch -----	pessimis- tisch
Würden Sie sich eher sehen als extro- -----	introver- tiert?
Halten Sie sich eher für phlegmatisch -----	temperament- voll?
Sind Sie neuen Dingen gegenüber eher offen -----	skeptisch?
Wie treffen Sie Ihre Entscheidungen? spontan -----	nach langem Abwägen
Wie ist Ihre Konzentrationsfähigkeit? sehr gut -----	sehr schlecht
Sind Sie mit Ihrer Gesamtsituation derzeit sehr -----	gar nicht zufrieden?

Somatische Anamnese

Körpergröße cm

Gewicht kg mit starken/geringen Schwankungen?

	keine	wenn ja, wie oft, wodurch ausgelöst?
Kopfschmerzen	()	
Neuralgien	()	
Schwindel	()	
Augenbeschwerden	()	
Brillenträger	()	
Ohrenbeschwerden	()	
Zahnschmerzen	()	
Zungenbrennen	()	
Hals:		
Halsschmerzen	()	
Schluckbeschwerden	()	
Kloßgefühl	()	
Heiserkeit	()	
Kardio-pulmonales System		
Herzklopfen	()	
unregelmäßiger Herzschlag	()	
Schmerzen	()	
Atemnot	()	
hoher/niedriger Blutdruck	()	
verstopfte Nase	()	
Schnarchen	()	
Magen-Darm-Trakt		
Sodbrennen	()	
Bauchschmerzen	()	
Erbrechen	()	
Durchfälle	()	
Uro-genitalsystem		
Nierenentzündungen	()	
Blasenentzündungen	()	
sonst. Beschwerden	()	
Knochen und Gelenke		
Schmerzen	()	
Schwellungen	()	
Sensibilitätsstörungen	()	
Hautbeschwerden	()	
Schleimhautveränderungen	()	
Blutgerinnungsstörungen	()	

Dokumentationsbogen für orientierende körperliche Untersuchung

RR /

Puls / min.

	O. B.	Befund
Ernährungszustand	()	
Schleimhäute	()	
Hautbefund	()	
Kopf-/Halslymphknoten	()	
Schilddrüse	()	
NAP / NNH	()	
Rachen	()	
Thorax	()	
Herzauskultation	()	
LungenauskuItation	()	
Leberperkussion	()	
Bauchpalpation	()	
Leistenlymphknoten	()	

Sonstige Befunde:

Einführung:

In der Praxis werden schon seit langer Zeit pflanzliche Präparate zur Steigerung der körperlichen Abwehr eingesetzt. In dieser Studie soll an freiwilligen Probanden das Ausmaß dieser Steigerung nachgewiesen werden.

Folgende Substanzen werden untersucht:

Gripp-Heel + Engystol
Lophakomp-Echinacea

Gripp-Heel enthält Phosphor und Bestandteile von Eisenhut, Zaunrübe, Buschmeister, Wasserhanf in homöopathischer Potenzierung.

Engystol enthält Schwalbenwurz und Schwefel, ebenfalls potenziert.

Lophakomp-Echinacea enthält Buschmeister, Wasserhanf, Eisenhut, Wilden Jasmin und Echinacin, homöopathisch potenziert.

Allen 3 Präparaten wird eine Steigerung der körpereigenen Abwehrkräfte zugesprochen.

Untersuchungsziel:

In der geplanten Untersuchung soll die Steigerung der Abwehrkräfte gemessen werden.

Der Versuchsplan sieht 3 Behandlungsgruppen vor:

Gruppe 1: Gripp-Heel und Engystol

Gruppe 2: Lophakomp-Echinacea

Gruppe 3: Placebo

Zu welcher der drei Gruppen Sie gehören, kann Ihnen erst nach Beendigung des Versuches mitgeteilt werden.

Versuchsablauf:

Die Blutabnahme findet an 8 Tagen statt. Sie müssen an diesen Tagen jeweils um 7.30 Uhr nüchtern erscheinen. An 5 Tagen davon wird Ihnen nach der Blutabnahme das Medikament intravenös injiziert. Sie werden gebeten, täglich morgens rektal Ihre Temperatur zu messen und alle Befindlichkeitsänderungen, die möglicherweise auftreten, auf einem Verlaufsbogen festzuhalten.

Nebenwirkungen:

Temperaturanstieg möglich, ansonsten sind keine Nebenwirkungen bekannt.

Voraussetzung:

Um am Versuch teilnehmen zu können, sollten Sie sich wohl und gesund fühlen und dürfen Sie an keiner akuten oder chronischen Erkrankung leiden. Infektionskrankheiten müssen mindestens 2 Wochen zurückliegen. Auch muß sicher sein, daß Sie während des Versuches und 2 Wochen davor keine Medikamente (v.a. Schmerzmittel und Schlaftabletten) einnehmen. Die letzte Einnahme von Antibiotika oder Kortikosteroiden muß 3 Monate zurückliegen.

Durch eine erste Blutabnahme, Befragung und körperliche Untersuchung wird noch vor Versuchsbeginn geprüft werden, ob Sie für den Versuch geeignet sind. Sie werden dann sofort benachrichtigt, falls Sie nicht teilnehmen könnten.

Sie sollten während des Versuches Ihre Ernährung beibehalten, schwere körperliche Belastungen meiden, keine Bergtouren unternehmen, nicht in die Sauna gehen, möglichst ausreichend schlafen (keine Nachtdienste!), wenig Alkohol zu sich nehmen und wenig rauchen (möglichst Nichtraucher!).

Zustimmung:

Herr Prof. Dr. A. Doenicke bzw. einer seiner ärztlichen Vertreter hat mich heute als Versuchsleiter dieser klinischen Prüfung über das Wesen der vorliegenden Untersuchung informiert. Ich wurde über den Zweck, methodisches Vorgehen und über die möglichen Risiken aufgeklärt. Mir wurde erläutert, daß die möglichen Risiken ärztlich vertretbar sind und entsprechende Sicherheitsvorkehrungen getroffen wurden. Für die Dauer des Versuches besteht der gesetzlich vorgeschriebene Versicherungsschutz.

Auf Grund der erhaltenen Information erkläre ich mich damit einverstanden, daß die vorgenannte Arzneimittelprüfung einschließlich der dafür nötigen ärztlichen Untersuchungen an mir vorgenommen wird, wobei ich mir vorbehalte, meine Einwilligung jederzeit zu widerrufen.

Ferner erkläre ich mich bereit, mich an die ärztlichen Anordnungen für die Zeit vor, während und nach dem Versuch zu halten.

Die Angaben zur Person wurden wahrheitsgemäß und nach bestem Wissen gemacht.

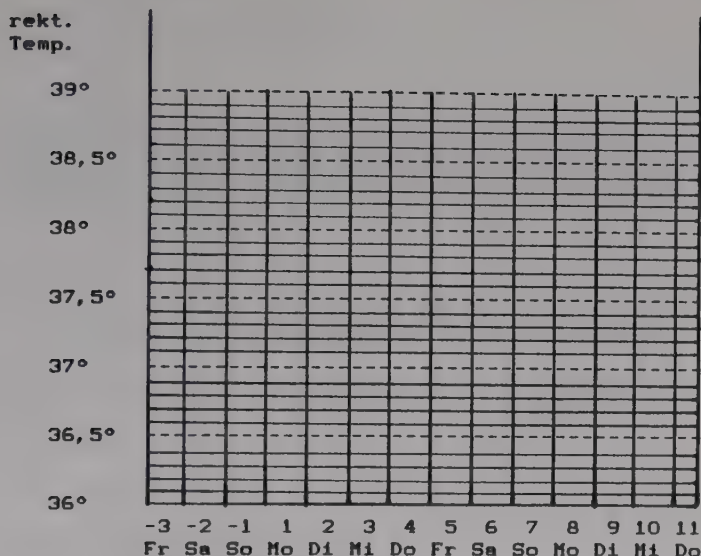
Mit der Speicherung und Übermittlung der bei dieser Untersuchung gewonnenen Daten erkläre ich mich einverstanden.

Für die Teilnahme am Versuch erhalte ich eine Aufwandsentschädigung von DM 250,00.

.....
(Proband)

.....
(Arzt)

München, den



Bitte die rektale Temperatur vor dem Aufstehen messen und eintragen!

Außergewöhnliche Vorkommnisse:

(z.B. Gliederschmerzen, Kopfweg, Durchfall etc., bitte alles unter Angabe des Zeitpunktes und Dauer notieren!)

Befindlichkeitsbogen

Probandennummer ...

Datum.....

Bogen Nr. ...

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie einen Strich im zutreffenden Bereich der Skala machen. Falls Sie sich so wie immer fühlen, machen Sie bitte einen Strich in der Mitte.

Absolutes Wohlbefinden

totales Unbehagen

|-----|

Unerschütterliche Gelassenheit

furchtbare Angst

|-----|

Äußerst erregt

völlig ruhig

|-----|

Hellwach

todmüde

|-----|

Das Medikament wirkt gar nicht

sehr stark

|-----|

Die Wirkung (soweit bemerkt, sonst nicht ausfüllen) ist
sehr angenehm

Äußerst unangenehm

|-----|

Bogen für die Abschlußbefragung

Welches Medikament glauben Sie bekommen zu haben?

Placebo () Gripp-Heel/Engystol () Lophakomp ()
Gripp-Heel/Engystol oder Lophakomp ()
keine Vermutung ()

**Haben Sie während des Versuchsablaufes irgendeine
Veränderung an sich wahrgenommen?**

a) im körperlichen Bereich:

b) auf der psychischen Ebene:

c) im geistigen Bereich:

**Haben Sie während der Versuchsdauer Ihre Lebensbedingungen
verändert? (Falls ja, bitte genau beschreiben)**

Bogen für die Abschlußbefragung, Fortsetzung

Gab es während des Studienverlaufes eine (positive oder negative) Belastung (z.B. Streß, Bergtouren etc.)?

a) im körperlichen Bereich:

b) auf der psychischen Ebene:

c) im geistigen Bereich:

Sonstige Anmerkungen zu dieser Studie:

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Nachbefragungsbogen

zur Studie mit Gripp-Heel/Engystol und Lophakomp

Name:

Um eine eventuelle prophylaktische Wirkung der Präparate festzustellen, möchten wir Sie bitten, folgende Fragen zu beantworten:

1. Wie oft waren Sie nach Studienende erkältet? ... mal

Bitte geben Sie den Zeitraum und die aufgetretenen Symptome an:
von ca. bis für ca. ... Tage mit folgenden Beschwerden:

Temperatur bis axillär/rektal*

2. Wie oft waren Sie bisher von November bis Februar durchschnittlich erkältet? mal

Wie lange durchschnittlich? Tage
Mit welchen Beschwerden?

3. Für den Fall, daß Sie seit Ende der Studie eine Erkältung hatten:

War der Verlauf der Erkrankung	kürzer	länger
als früher?	leichter	schwerer*

* Nichtzutreffendes bitte streichen

4. Ist Ihnen sonst noch etwas aufgefallen, was im Zusammenhang mit der Studie stehen könnte?

Den ausgefüllten Bogen bitte an

Nicolaas Behrens, St.-Anna-Str. 29, 8 München 22, Tel 293975
oder

Eva Rosenhuber, Maenherstr. 5, 8 München 70
schicken.

Ende der Untersuchung - vielen Dank für Ihre Mitarbeit!!!

Randomisierungsplan:

Gruppe 1 (Gripp-Heel und Engystol)

Nr. 2, 3, 11, 13, 15, 16, 19, 21, 25, 30, 32, 35, 38,
41, 45

Gruppe 2 (Lophakomp-Echinacea)

Nr. 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 20, 22, 24, 27, 33, 37, 42,
43, 44

Gruppe 3 (Placebo)

Nr. 1, 4, 12, 17, 18, 23, 26, 28, 29, 31, 34, 36, 39,
40, 46

Tabelle 9: Einzelwerte des 1. Vorversuches

Zeit	Proband					
	1	2	3	4	5	6
1. Tag	2,16	2,91	3,29	2,48	1,79	2,85
4. Tag/ 8.30 h	1,95	3,05	2,87	2,27	2,65	3,36
4. Tag/ 11.30 h	2,89	3,35	3,35	2,20	2,86	2,99
4. Tag/ 14.30 h	2,81	3,87	3,62	1,93	3,08	3,56
5. Tag	2,00	3,04	2,96	2,69	2,33	2,52
6. Tag	2,41	2,92	3,06	2,19	2,37	2,43
7. Tag	2,06	3,34	2,71	2,33	2,24	2,83
8. Tag	2,27	3,78	3,92	2,48	2,76	3,02

Tabelle 10: Einzelwerte des 2. Vorversuches

Zeit	Proband					
	1	2	3	4	5	6
1. Tag	2,31	3,14	2,73	2,21	2,75	3,33
4. Tag	2,62	2,81	2,85	2,43	2,51	3,05
5. Tag	2,79	3,10	2,87	2,92	3,68	3,70
6. Tag	2,59	2,92	2,96	2,97	2,71	3,51
7. Tag	2,35	3,13	2,99	3,13	3,55	3,71
8. Tag	2,34	2,68	2,95	2,13	2,74	2,71
11. Tag	2,54	2,71	3,32	2,69	2,97	3,09
14. Tag	2,45	2,29	2,78	2,16	2,53	3,06

Tabelle 11: Prüfung der Objektivität, Einzelwerte von Proband 3

Zeit	Messung					
	1	2	3	4	5	6
1. Tag	3,25	3,32	3,14	3,19	3,23	3,18
4. Tag/ 8.30 h	2,89	2,84	2,84	2,97	2,87	2,77
4. Tag/ 11.30 h	3,38	3,32	3,42	3,56	3,10	3,04
4. Tag/ 14.30 h	3,46	3,77	3,71	3,68	3,48	3,75
5. Tag	3,07	2,85	3,04	3,06	3,48	3,38
6. Tag	3,00	3,11	3,01	3,00	3,24	2,99
7. Tag	2,81	2,61	2,94	2,75	3,21	3,18
8. Tag	3,97	3,87	3,91	4,26	3,20	3,14

Tabelle 12: Prüfung der Objektivität, Einzelwerte von Proband 5

Zeit	Messung					
	1	2	3	4	5	6
1. Tag	1,82	1,76	2,24	1,98	2,65	2,58
4. Tag/ 8.30 h	2,62	2,67	2,26	2,38	2,51	2,28
4. Tag/ 11.30 h	2,84	2,87	2,96	2,93	2,86	2,89
4. Tag/ 14.30 h	3,31	2,84	2,93	3,16	3,07	3,00
5. Tag	2,26	2,39	2,26	2,38	2,55	2,51
6. Tag	2,38	2,36	2,04	2,47	2,52	2,66
7. Tag	2,38	2,10	2,21	2,26	2,18	1,96
8. Tag	2,84	2,67	2,81	2,80	2,89	2,69

Tabelle 13: Phagozytose-Indices der Verum-Gruppe

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	2,56	2,61	2,46	2,91	3,03	3,25	3,01	2,63
11	2,73	2,67	2,99	3,36	3,27	3,16	2,68	2,82
13	2,35	2,36	2,65	2,81	2,83	2,91	2,69	2,65
15	2,56	2,24	2,58	2,92	2,80	3,71	3,23	3,15
16	2,70	2,53	2,43	2,90	3,01	3,09	2,73	2,76
19	2,64	2,73	2,33	2,76	2,78	3,12	2,84	2,68
21	2,10	2,45	2,58	2,66	2,73	2,96	2,81	2,76
25	2,81	2,86	2,65	2,91	3,26	3,24	2,62	2,73
30	2,53	2,55	2,52	2,87	3,04	2,86	2,41	2,72
32	2,53	2,69	2,47	3,03	3,04	3,27	2,71	2,53
35	2,63	2,77	2,85	3,29	3,30	2,88	2,44	2,55
38	2,86	3,10	2,84	3,42	3,55	3,33	3,17	2,92
41	2,60	2,77	3,16	3,11	3,28	3,22	2,54	2,47
45	2,31	2,18	2,85	2,72	2,64	2,57	2,59	2,20

Tabelle 14: Phagozytose-Indices der Placebo-Gruppe

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	3,12	3,04	3,01	3,15	2,99	2,88	2,94	2,93
12	2,95	2,93	2,99	2,98	2,89	2,90	2,83	2,97
17	3,75	3,71	3,20	3,59	3,51	3,66	3,27	3,28
18	3,44	3,64	3,18	3,48	3,18	3,53	3,46	3,56
23	3,06	3,23	3,04	3,04	2,92	2,83	2,83	2,88
28	3,27	3,35	3,24	3,25	3,31	3,26	3,29	3,20
29	3,06	3,13	3,18	3,07	3,13	2,97	3,08	3,05
31	3,27	3,56	3,56	3,23	3,36	3,31	3,21	3,41
34	2,81	2,84	2,75	2,74	2,73	2,63	2,68	2,83
36	2,76	2,83	2,82	2,78	2,89	2,68	2,76	2,82
39	2,94	3,34	3,11	3,20	2,97	2,94	2,75	2,87
40	2,89	2,90	2,71	2,86	2,74	2,79	2,96	2,74
46	2,98	2,85	2,93	2,93	3,11	3,00	2,90	3,13

Tabelle 15: Werte der Immunglobulin A-Konzentrationen der Verum-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
3	149	154 (3)	146 (-2)	151 (1)
11	248	265 (7)	236 (-5)	273 (10)
13	218	214 (-2)	205 (-6)	227 (4)
15	96	114 (19)	88 (-8)	96 (0)
16	160	178 (11)	164 (3)	176 (10)
19	159	221 (39)	198 (25)	201 (26)
21	159	144 (-9)	158 (0)	155 (-3)
25	259	247 (-5)	263 (2)	246 (-5)
30	190	175 (-8)	172 (-10)	170 (-11)
32	161	175 (9)	205 (27)	124 (-23)
35	198	178 (-10)	190 (-4)	181 (-9)
38	218	207 (-5)	203 (-7)	208 (-5)
41	249	251 (1)	265 (6)	275 (10)
45	290	238 (-18)	237 (-18)	226 (-28)
MW		2,3	0,2	-1,6
S		14,4	12,5	13,9

Tabelle 16: Werte der Immunglobulin A-Konzentrationen der Placebo-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
1	162	167 (3)	157 (-3)	168 (4)
12	112	120 (7)	115 (3)	111 (-1)
17	113	117 (4)	116 (3)	133 (18)
18	161	165 (3)	168 (4)	179 (11)
23	324	355 (10)	388 (20)	375 (14)
28	130	105 (-19)	109 (-16)	115 (-12)
29	310	282 (-9)	289 (-7)	274 (-12)
31	177	198 (12)	188 (6)	183 (3)
34	251	266 (6)	270 (8)	244 (-3)
36	351	319 (-9)	320 (-9)	344 (-2)
39	225	227 (1)	233 (4)	235 (4)
40	199	194 (-3)	202 (2)	190 (-5)
46	200	188 (-6)	189 (-6)	158 (-21)
MW		0	0,7	-0,2
S		8,8	9,0	11,0

Tabelle 17: Werte der Immunglobulin G-Konzentrationen der Verum-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
3	888	903 (2)	800 (-10)	840 (-5)
11	1120	1140 (2)	1090 (3)	1180 (5)
13	903	929 (3)	800 (-11)	952 (5)
15	1040	1120 (8)	806 (-23)	969 (-7)
16	1190	1250 (5)	1040 (-13)	1240 (4)
19	1070	1480 (38)	1360 (27)	1350 (26)
21	1730	1560 (-10)	1740 (1)	1870 (8)
25	1160	1100 (-5)	1130 (-3)	1130 (-3)
30	1470	1370 (-7)	1380 (-6)	1400 (-5)
32	831	937 (13)	995 (20)	855 (3)
35	1120	1090 (-3)	1090 (-3)	1100 (-2)
38	1070	1030 (-4)	1070 (0)	1010 (-6)
41	1120	1060 (-5)	1130 (1)	1210 (8)
45	1070	878 (-18)	906 (-15)	968 (-10)
MW		1,4	-2,3	1,5
S		13,1	13,2	9,2

Tabelle 18: Werte der Immunglobulin G-Konzentrationen der Placebo-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
1	934	926 (-1)	859 (-8)	1010 (8)
12	937	966 (3)	816 (-13)	934 (0)
17	832	847 (2)	850 (2)	850 (2)
18	802	869 (8)	724 (-10)	884 (10)
23	1124	1190 (6)	1190 (6)	1220 (9)
28	1360	1210 (-11)	1260 (-7)	1260 (-7)
29	1170	1110 (-5)	1080 (-8)	1090 (-7)
31	931	925 (-1)	993 (7)	1000 (7)
34	1120	1130 (1)	1120 (0)	1050 (-6)
36	1810	1860 (3)	2000 (11)	1890 (4)
39	954	947 (-1)	960 (1)	945 (-1)
40	1010	985 (-3)	954 (-6)	957 (-5)
46	1230	1160 (-6)	1140 (-7)	1190 (-3)
MW		-0,4	-2,5	0,8
S		5,1	7,4	6,3

Tabelle 19: Werte der Immunglobulin M-Konzentrationen der Verum-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
3	161	178 (11)	164 (2)	158 (-2)
11	182	204 (12)	189 (4)	225 (24)
13	206	204 (-1)	214 (4)	222 (8)
15	117	164 (40)	131 (12)	130 (11)
16	136	158 (16)	138 (2)	148 (9)
19	95	146 (54)	127 (34)	120 (26)
21	159	130 (-18)	156 (-2)	144 (-9)
25	221	225 (2)	238 (8)	180 (-19)
30	262	239 (-9)	237 (-10)	205 (-22)
32	173	185 (7)	219 (27)	179 (3)
35	180	143 (-21)	155 (-14)	145 (-19)
38	112	112 (0)	92 (-18)	104 (-7)
41	65	65 (0)	73 (11)	72 (11)
45	181	140 (-23)	157 (-13)	124 (-31)
MW		5	3,4	-1,2
S		21,7	14,9	17,4

Tabelle 20: Werte der Immunglobulin M-Konzentrationen der Placebo-Gruppe (in mg/dl)
in Klammern: Abweichungen vom Ausgangswert=1. Tag (in Prozent)

Proband	Tag			
	1	5	8	11
1	124	142 (15)	114 (-8)	130 (5)
12	229	260 (14)	263 (15)	236 (3)
17	126	131 (4)	133 (6)	158 (25)
18	106	108 (2)	103 (-3)	122 (15)
23	175	137 (-22)	148 (-15)	131 (-25)
28	225	180 (-20)	182 (-19)	179 (-20)
29	264	230 (-13)	221 (16)	196 (-26)
31	142	161 (13)	152 (7)	137 (-4)
34	114	111 (-3)	138 (21)	95 (-17)
36	264	256 (-3)	270 (2)	249 (-6)
39	197	169 (-14)	170 (-14)	173 (-12)
40	199	181 (-9)	213 (7)	168 (-15)
46	183	199 (9)	178 (-3)	98 (-46)
MW		-2,1	-1,5	-9,5
S		12,9	12,6	18,8

Tabelle 21: Hämoglobin-Konzentration der Verum-Gruppe
(in mg/dl)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	16,1	16,2	16,1	15,9	15,7	17,3	16,5	15,6
11	16,1	15,9	16,1	16,0	16,0	15,9	15,7	16,4
13	17,2	17,1	16,4	16,1	16,9	16,5	17,0	17,2
15	15,7	15,7	15,5	15,7	15,8	16,2	16,0	14,9
16	15,7	14,9	15,4	15,3	15,3	15,7	15,2	15,2
19	14,8	14,2	14,6	15,1	14,6	14,8	13,8	13,9
21	15,0	15,4	14,5	13,9	14,6	13,3	14,7	14,4
25	16,1	16,4	16,3	16,3	16,7	16,1	16,3	16,8
30	15,8	15,8	15,7	15,5	15,2	15,3	14,9	14,9
32	16,4	17,7	16,7	16,2	16,8	16,1	17,0	16,1
35	16,6	17,2	16,1	16,9	16,7	16,2	16,6	16,7
38	15,6	15,6	14,9	15,4	15,0	14,6	15,2	15,6
41	16,2	16,0	16,1	17,0	15,7	15,2	15,6	16,4
45	16,3	16,9	16,2	16,7	16,3	15,3	16,6	15,9

Tabelle 22: Hämoglobin-Konzentration der Placebo-Gruppe
(in mg/dl)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	16,5	16,7	16,5	16,4	17,2	16,8	16,4	15,7
12	16,1	16,1	16,2	17,2	16,6	16,5	16,2	16,3
17	16,2	16,1	16,2	16,3	16,2	16,0	16,4	16,5
18	14,1	14,2	13,8	13,0	13,6	13,6	13,9	14,5
23	14,4	14,4	14,4	14,4	15,1	13,9	14,2	14,4
28	16,2	16,1	16,1	15,6	15,5	15,2	15,9	15,4
29	16,2	16,8	16,2	15,7	15,7	15,8	16,0	16,3
31	15,4	14,6	15,9	15,7	15,1	14,9	14,5	15,5
34	16,1	16,8	16,2	16,2	16,8	15,6	16,4	15,7
36	16,5	17,1	17,2	16,1	16,5	16,3	16,9	17,5
39	16,9	16,5	16,6	16,6	16,2	16,0	16,0	16,6
40	15,6	15,3	15,4	16,2	15,2	14,7	15,6	14,5
46	15,2	16,0	16,1	15,5	15,3	14,8	15,4	14,3

Tabelle 23: Hämatokrit-Werte der Verum-Gruppe (in Vol-%)

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	44,0	44,8	44,0	44,5	44,2	48,1	47,0	43,8
11	42,3	42,7	42,7	45,3	43,4	42,5	42,3	43,3
13	45,6	45,3	45,8	46,6	45,6	44,9	46,6	46,2
15	43,7	43,2	43,4	43,6	44,2	45,1	44,8	43,9
16	43,7	41,0	43,1	42,2	42,3	43,9	42,5	41,9
19	41,8	41,4	41,6	42,4	41,4	41,9	39,5	39,4
21	40,8	43,7	41,0	38,7	41,3	38,1	42,5	40,1
25	44,5	45,5	46,4	46,8	48,2	45,5	45,5	46,7
30	44,1	44,2	44,3	44,3	42,2	42,4	43,4	40,9
32	44,7	48,7	46,2	45,4	46,2	44,1	48,1	44,0
35	45,5	48,2	45,4	46,7	46,6	44,7	47,6	45,6
38	43,0	43,9	42,6	42,8	42,2	40,6	44,1	42,5
41	44,2	43,3	44,6	47,1	43,3	42,8	45,0	44,7
45	44,7	46,4	45,1	46,3	45,3	43,0	47,1	44,1

Tabelle 24: Hämatokrit-Werte der Placebo-Gruppe (in Vol-%)

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	43,5	44,4	46,3	45,6	48,8	47,7	47,6	42,7
12	43,7	44,2	45,3	46,9	44,9	45,8	44,6	44,3
17	44,9	44,4	44,9	45,4	45,1	44,6	46,4	45,1
18	39,9	39,8	39,3	37,3	39,1	39,7	40,1	40,4
23	40,2	39,7	40,0	40,5	41,3	39,4	39,1	39,9
28	44,2	44,1	44,2	44,1	42,4	42,6	43,9	42,1
29	46,0	46,7	45,5	43,7	43,9	43,3	44,6	45,4
31	43,1	41,0	45,3	44,0	42,6	42,1	43,6	43,4
34	44,7	46,7	45,3	45,3	46,1	43,5	46,7	43,5
36	45,0	46,1	46,8	43,5	45,0	43,7	45,5	46,3
39	45,2	45,2	45,5	45,5	44,6	43,3	45,3	44,0
40	43,4	42,3	42,8	45,7	42,1	41,3	45,0	39,0
46	43,1	44,6	45,7	43,8	42,5	40,7	43,9	39,2

Tabelle 25: Erythrozyten-Zahlen der Verum-Gruppe
(n x 10⁶/mm³)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	5,36	5,44	5,33	5,38	5,36	5,85	5,44	5,16
11	5,12	5,16	5,24	5,59	5,31	5,15	5,18	5,26
13	5,21	5,28	5,26	5,32	5,25	5,18	5,34	5,37
15	4,92	4,92	4,85	5,02	5,01	5,16	5,01	4,71
16	5,09	4,80	5,06	4,98	4,95	5,18	5,01	4,94
19	5,46	5,12	5,40	5,56	5,40	5,49	5,07	5,13
21	4,63	4,84	4,68	4,37	4,61	4,12	4,68	4,46
25	5,09	5,18	5,15	5,26	5,46	5,15	5,15	5,31
30	5,16	5,17	5,10	5,11	4,93	4,97	4,92	4,79
32	5,43	5,91	5,52	5,38	5,65	5,35	5,55	5,30
35	5,41	5,66	5,24	5,42	5,49	5,27	5,55	5,40
38	4,93	5,01	4,80	4,80	4,81	4,60	4,84	4,86
41	5,14	5,08	5,15	5,44	5,04	4,83	4,99	5,21
45	5,28	5,41	5,22	5,34	5,31	5,02	5,31	5,22

Tabelle 26: Erythrozyten-Zahlen der Placebo-Gruppe
(n x 10⁶/mm³)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	5,05	5,22	5,47	5,36	5,63	5,56	5,18	5,01
12	5,05	5,12	5,21	5,52	5,21	5,32	5,14	5,13
17	5,45	5,52	5,51	5,55	5,51	5,42	5,66	5,54
18	4,89	4,90	4,76	4,53	4,74	4,83	4,89	4,94
23	4,95	4,84	4,82	4,92	5,11	4,83	4,80	4,89
28	5,31	5,28	5,21	5,20	5,06	5,11	5,16	4,99
29	5,58	5,74	5,52	5,26	5,37	5,28	5,46	5,51
31	4,86	4,63	5,07	4,94	4,84	4,81	4,64	4,93
34	5,60	5,75	5,53	5,59	5,75	5,39	5,71	5,42
36	5,32	5,43	5,49	5,10	5,32	5,18	5,31	5,56
39	5,34	5,29	5,23	5,25	5,22	5,09	5,12	5,17
40	5,30	5,19	5,19	5,55	5,15	5,04	5,23	4,76
46	4,89	5,08	5,14	4,95	4,84	4,64	4,86	4,45

Tabelle 27: Leukozyten-Zahlen der Verum-Gruppe
(n x 10³/mm³)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	6,0	7,5	5,8	7,2	6,9	6,9	7,4	5,9
11	5,1	5,8	5,6	6,4	6,1	5,1	5,8	5,8
13	5,9	5,8	6,7	6,3	6,2	5,6	6,2	6,9
15	6,0	5,9	6,5	6,2	6,7	6,6	6,9	6,3
16	6,4	6,1	7,2	7,0	6,3	6,5	8,8	7,1
19	6,7	7,3	6,6	7,8	7,4	7,1	7,1	6,5
21	6,5	7,2	6,0	5,2	5,6	5,2	6,3	6,2
25	7,0	6,9	6,2	7,0	7,3	6,5	6,5	7,2
30	7,9	7,3	7,3	7,5	7,5	8,2	6,9	7,0
32	7,5	7,7	7,5	6,9	6,7	7,7	7,2	6,6
35	5,2	6,3	5,5	5,9	5,5	5,9	5,6	5,5
38	5,7	5,3	5,4	5,3	4,9	4,3	5,9	4,7
41	6,5	6,7	6,0	6,1	5,6	5,3	5,3	5,5
45	6,3	6,1	5,2	6,6	5,5	4,9	6,1	5,5

Tabelle 28: Leukozyten-Zahlen der Placebo-Gruppe
(n x 10³/mm³)

Pro- band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	5,5	5,4	5,8	6,2	6,4	6,6	6,5	6,4
12	5,0	4,9	5,8	7,6	5,5	5,6	5,3	5,0
17	8,9	9,1	8,2	9,2	9,2	9,7	10,2	9,4
18	10,3	9,3	9,1	8,3	9,8	9,2	8,7	8,4
23	9,0	8,0	7,1	7,5	7,0	6,8	7,2	7,2
28	7,5	5,9	6,8	6,4	5,5	6,1	5,9	5,7
29	7,1	7,8	7,2	7,3	7,2	6,2	6,9	8,4
31	8,3	6,9	10,3	7,5	6,2	9,1	7,8	7,4
34	6,7	7,8	7,7	7,0	8,4	6,8	6,8	7,7
36	7,4	8,0	9,3	7,4	8,1	6,1	7,4	7,2
39	9,2	9,4	8,9	8,4	8,0	8,2	8,6	7,6
40	8,0	7,4	6,1	7,2	6,4	5,7	6,5	6,3
46	4,9	5,6	5,1	5,4	5,0	4,4	5,6	4,9

Tabelle 29: Werte der Leberenzyme und des Gesamteiweißes der Verum-Gruppe (Enzyme in U/ml; Gesamteiweiß in g/dl)
Wert am -3. Tag / Wert am 11. Tag

Proband	aP	GOT	GPT	gamma-GT	Ges.-Eiw.
3	101/103	28/14	21/17	12/12	7,0/7,0
11	87/100	11/10	14/11	15/13	7,4/7,2
13	99/94	15/14	30/26	30/27	7,2/7,1
15	82/83	10/10	7/8	14/12	7,1/6,8
16	101/112	15/10	9/7	12/12	7,4/7,2
19	80/73	11/11	10/13	7/7	7,9/7,7
21	105/93	13/12	13/13	9/9	7,1/6,9
25	97/92	11/9	13/12	15/12	6,7/7,2
30	113/107	17/14	12/11	15/10	7,7/7,4
32	102/91	12/14	14/13	16/13	6,7/6,7
35	121/125	9/10	8/9	9/7	7,5/8,0
38	98/101	10/12	8/9	12/10	7,3/7,4
41	118/132	11/7	12/8	9/8	6,7/7,0
45	97/94	10/10	8/8	9/7	6,9/7,0

Tabelle 30: Werte der Leberenzyme und des Gesamteiweißes der Placebo-Gruppe (Enzyme in U/ml; Gesamteiweiß in g/dl)
Wert am -3. Tag / Wert am 11. Tag

Proband	aP	GOT	GPT	gamma-GT	Ges.-Eiw.
1	117/115	10/10	12/11	11/11	7,0/6,9
12	158/168	8/10	9/14	10/11	7,2/7,4
17	94/91	10/13	6/7	12/13	6,8/7,3
18	104/92	10/10	13/14	6/6	6,1/6,2
23	147/148	9/9	13/9	11/8	7,3/7,4
28	147/134	12/8	9/7	15/11	7,6/7,4
29	126/119	8/7	9/8	12/11	7,6/7,5
31	80/79	11/11	11/9	15/11	7,3/7,3
34	164/164	15/12	15/23	13/12	6,9/7,0
36	94/88	9/8	9/8	9/7	6,9/7,2
39	157/160	13/11	15/15	9/7	7,4/7,6
40	147/148	10/11	10/10	11/8	7,0/6,8
46	108/93	14/16	20/16	24/19	7,0/6,8

Tabelle 31: Blutzuckerwerte der Verumgruppe (in mg/dl)

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	74	77	100	128	100	80	80	71
11	94	132	107	134	122	131	82	105
13	89	111	106	91	71	113	77	85
15	89	88	128	90	117	130	78	90
16	90	103	115	80	77	121	83	85
19	95	107	110	83	83	115	74	78
21	76	95	120	102	110	120	96	82
25	73	82	70	71	74	77	79	68
30	101	81	84	70	74	76	81	72
32	88	76	79	88	72	82	69	64
35	98	89	89	85	72	83	82	95
38	76	77	79	82	78	75	107	82
41	66	80	78	81	78	70	78	90
45	72	79	84	78	79	77	74	76

Tabelle 32: Blutzuckerwerte der Placebogruppe (in mg/dl)

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	88	106	85	112	118	123	81	82
12	78	136	143	111	101	122	82	81
17	77	120	130	134	120	119	81	83
18	90	92	111	83	108	129	77	78
23	73	77	78	80	77	80	70	70
28	92	78	67	92	68	78	81	88
29	138	86	85	105	72	92	82	78
31	148	79	107	80	68	76	71	71
34	93	79	78	73	80	74	76	74
36	70	76	87	79	69	69	58	87
39	74	84	76	101	74	78	86	76
40	81	75	68	72	67	80	82	76
46	76	79	88	84	79	71	82	88

Tabelle 33: Werte der Blutkörperchensenkungsreaktion der Verumgruppe

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
3	2/3	3/8	7/12	2/5	15/17	0/3	16/20	5/12
11	2/4	5/14	6/11	5/12	12/19	5/11	10/16	2/7
13	4/9	1/2	0/2	0/2	0/3	0/2	7/9	1/5
15	4/7	1/4	0/1	0/2	0/3	0/2	7/9	1/5
16	3/7	1/3	2/5	2/6	9/12	2/5	11/16	3/7
19	2/7	3/6	11/16	3/8	11/16	4/9	6/10	2/6
21	3/7	2/3	3/7	2/5	7/10	2/6	2/3	1/3
25	4/10	5/11	1/3	1/4	2/7	1/5	9/12	0/4
30	1/4	3/5	2/4	1/3	2/4	0/2	6/9	0/3
32	0/1	1/2	1/3	1/1	0/1	0/2	4/6	0/1
35	2/5	5/9	1/4	4/8	0/3	1/3	5/9	1/4
38	1/5	5/9	7/11	2/5	2/6	1/5	5/9	1/5
41	2/5	4/7	5/10	1/5	2/5	2/5	4/6	0/3
45	1/5	3/7	2/5	2/5	3/6	0/4	3/7	1/5

Tabelle 34: Werte der Blutkörperchensenkungsreaktion der Placebo-Gruppe

Pro-band	-3	1	Tag 2	3	4	5	8	11
1	1/2	2/5	3/6	1/4	7/9	2/5	7/10	0/3
12	1/2	1/3	1/9	1/2	7/10	2/4	2/3	1/2
17	2/5	2/3	10/12	0/2	0/1	0/2	4/5	2/4
18	4/10	2/5	9/13	3/9	5/10	3/7	8/12	3/6
23	5/12	11/16	3/9	5/11	5/9	4/10	18/24	3/7
28	6/10	4/8	1/5	1/5	2/5	2/6	10/15	3/6
29	1/3	1/3	1/4	1/2	1/2	1/3	5/7	0/2
31	2/6	4/9	4/7	1/5	2/6	0/4	8/13	2/6
34	1/5	3/6	2/4	1/3	1/1	0/0	2/4	2/5
36	4/11	9/16	1/5	4/11	2/8	3/10	9/13	2/5
39	1/5	4/8	4/8	2/6	3/7	2/5	5/8	3/6
40	5/11	9/16	6/14	2/9	7/14	3/11	8/14	3/9
46	13/25	7/19	8/20	6/15	6/18	9/23	7/15	6/14

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Behrens N.
Dissertation in Vorbereitung
2. Belohradsky B.-H. (1976) Abwehrschwäche als Ursache rez. Erkrankungen der Atemwege
Der Kinderarzt 7, 11, 1263-1265
3. Beuscher N. (1977) Über die medikamentöse Beeinflussung zellulärer Resistenzmechanismen im Tierversuch
Arzneim.-Forschung 27, 9, 1655-1660
4. Beuscher N. (1978) Über die medikamentöse Beeinflussung zellulärer Resistenzmechanismen im Tierversuch
Arzneim.-Forschung 28, 12, 2242-2246
5. Beuscher N. (1982) Über die medikamentöse Beeinflussung zellulärer Resistenzmechanismen im Tierversuch
Arzneim.-Forschung 32, 2 134-138
6. Bockhorst H., Gollnick N., Guran S., Heinrich H.-J., Mistic B., Potthast B. und Vopel H. (1982) Therapie des Herpes simplex in der Praxis
Zeitsch. für Allgemeinmed. 58, 32, 1795-1798
7. Böckers H. (1979) TTC-Reduktionsaktivität von Alveolarmakrophagen unter dem Einfluß von Halothan und Lachgas
Anaesthesist 28, 115-119
8. Bruce D.L. and Koepke J.A. (1966) Changes in Granulopoiesis in the Rat associated with prolonged Halothane Anesthesia
Anesthesiology 27, 811
9. Bruce D.L. (1966) Effect of Halothane Anesthesia on extravascular Mobilisation of Neutrophils
J. Cell. Physiol. 68, 81
10. Bruce D.L. (1967) Effect of Halothane Anesthesia on experimental Salmonella Peritonitis in Mice
J. Surg. Res. 7, 180

11. Bucher O. (1980) Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen
10. Aufl., Verlag Hans Huber Stuttgart
12. Cochran A.J., Spilg W.G.S., Mackie R.M., Thomas C.E. (1972) Postoperative Depression of Tumour-directed Cell mediated Immunity in Patients with Malignant Disease
Brit. Med. J. 4, 67-70
13. Coeugnet E. und Kühnast R. (1986) Rezidivierende Candidiasis
Therapiewoche 36, 3352-3358
14. Cullen B.F., Hume R.B., Chretien P.B. (1975) Phagocytosis during general Anesthesia in Man
Anesth. Analg. Curr. Res. 54, 501
15. Doenicke A. and Kropp W. (1976) Anesthesia and the Reticulo-endothelial System: Comparison of Halothane-nitrous oxide and Neuroleptanalgesia
Brit. J. Anaesth. 48, 1191-1195
16. Donovan A.J. (1967) The Effect of Surgery on Reticuloendothelial Function
Arch. Surg. 94, 247-250
17. Drews J. (1980) Möglichkeiten der Immunstimulation
Swiss Pharma 2, 9
18. Fanselow G. (1982) Der Einfluß von Pflanzenextrakten und homöopathischer Medikamente auf die Phagozytoseleistung humaner Granulozyten in vitro
Dissertation, München
19. Fauve R.-M. (1978) Inflammation and Host Resistance against Pathogens
Pharm. of Immunreg., Academic Press London 319-334
20. Foregren A., Schelling D. and Quie P.G. (1974) Effect of Tetracycline on the Phagocytic Function of Human Leucocytes
J. of Inf. Dis. 130, 4, 412-415

21. Forth H. und Beuscher N. (1981) Beeinflussung der Häufigkeit banaler Erkältungsinfekte durch Esberitox
Zeitsch. f. Allgemeinmed. 57, 32, 2272-2275

22. Freyer H.U. (1974) Häufigkeit banaler Infekte im Kindesalter und Möglichkeiten der Prophylaxe
Fortschr. Med. 92, 4, 165-168

23. Gassinger C.A., Wünstel G. und Netter P. (1981) Klinische Prüfung zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit des homöopathischen Arzneimittels Eupatorium perfoliatum D2 bei der Diagnose "grippaler Infekt"
Arzneim.-Forschung 31, 732-736

24. Gerbes A.L. (1983) Untersuchungen über die Wirkung von Pflanzenextrakten bei akuter Strahlenkrankheit von Mäusen
Wehrmed. u. Wehrpharm. 7, 4, 104

25. Gernot P. (1982) Lehrbuch der klinischen Chemie 3. Aufl., Edition medizin Weinheim

26. Greco R.S., Dick L. and Duckenfield J. (1978) Perioperative Suppression of the Leucocyte Migration Inhibition Assay in Patients undergoing elective Operations
Surg. Gyn. a. Obs. 147, 717-720

27. Green C.D. and Eastwood D.W. (1963) Effects of Nitrous Oxide Inhalation on Hemopoiesis in Rats
Anaesth. 24, 341

28. Güttner J., Zachiesche W. and Werner W. (1973) Immunsuppressive Effects of Barbituric Acid Derivates
Chemotherapy 19, 47-52

29. Hänsel R. (1985) Immunstimulantien
Dt. Apoth. Ztg. 125, 4, 155-161

30. Hänsel R. (1984) Traditionelle Reizkörpertherapie, gesehen als Immunstimulation
Dt. Apoth. Ztg. 124, 54-59

31. Herold F. (1984) Innere Medizin
aku-Fotodruck Köln

32. Hoff F. (1937) Unspezifische Therapie: Grundlagen
und praktische Erfahrungen
Dt. med. Wochenschr. 63, 9, 340-345

33. Humphrey J.H. und White R.G. (1972) Kurzes Lehrbuch
der Immunologie
2. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart

34. Keller W. und Wiskott A. (1977) Lehrbuch der Kinder-
heilkunde
4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart

35. Kluthe R., Vogt A. und Batsford S. (1982) Doppelblind-
studie zur Beeinflussung der Phagozytosefähigkeit von
Granulozyten durch Aristolochiasäure
Aus der Med. Uni.-Klinik, Sektion Ernährungsmed. und
Diätetik und dem Zentrum für Hygiene, Institut für
Immunologie der Universität Freiburg

36. Koenig A., Koenig U.D. und Stoeckel H. (1978)
Anästhesie und Immunologie
Prakt. Anästh. 13, 415-429

37. Kosciulek E. (1967) Phagocytic Activity of Leucocytes
in the Blood and Peritoneal Exsudate in General Anes-
thesia with Fluothane
Acad. Med. Swier. 13, 149

38. Kuhn O. (1953) Echinacin und Phagozytenreaktion
Arzneim.-Forschung 3, 194-200

39. Lohmann-Matthes M.-L. (1981) Der Makrophage
Biologie in unserer Zeit 11, 5, 135-143

40. Makowski H.V., Herzog R.E., Erdmann K. und Gerbers-
hagen H.U. (1979) Untersuchungen über den Einfluß
der Inhalationsanästhetika Halothane und Enflurane
auf den Stoffwechsel im Zellkern des Bronchialepi-
thels beim Hund
Anaesthesist 28, 120-124

41. Mayr A., Raettig H., Stickl H. und Alexander M. (1979)
Paramunität, Paramunisierung, Paramunitätsinducer
Fortschr. d. Med. 97, 1159-1165 und 1205-1210
42. Menge U., Lang W. and Poch J.-A. (1982) The Carcino-
genic Action of Aristolochic Acid in Rats
Arch. Toxicol. 51, 107
43. Meyer-Rohn J. (1983) Steigerung der Phagozytose durch
unspezifische Reizkörper
Fortschr. d. Med. 101, 18, 824-827
44. Milatovic D. und Bravery J. (1982) Wechselwirkungen
zwischen Antibiotika und Phagozytose
Dt. med. Wochenschr. 107, 1975-1979
45. Möse J.R. (1983) Zur Wirkung von Echinacin auf Phago-
zytose-Aktivität und Natural Killer Cells
Med. Welt 51/52, 1463-1467
46. Noeske H.-D. (1981) Viruskrankheiten und Homotoxiko-
logie
Biolog. Medizin 10, 5, 571-579
47. Pschyrembel W. (1977) Klinisches Wörterbuch
253. Aufl., de Gruyter Verlag Berlin
48. Quadripur S.A. (1974) Untersuchungen über Phagozytose
Zeitsch. f. Therapie 12, 281-286
49. Quadripur S.A. (1976) Medikamentöse Beeinflussung der
Phagozytosefähigkeit der Granulozyten
Therapie d. Gegenwart 115, 1072-1078
50. Rick W. (1977) Klinische Chemie und Mikroskopie
5. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg
51. Rote Liste 1983, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln
Herausgeber: Bundesverband der Pharmazeutischen
Industrie e.V.
Edition Cantor, Frankfurt

52. Sachs L. (1984) Angewandte Statistik
6. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg

53. Schmidt R.F. und Thews G. (1980) Physiologie des Menschen
20. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg

54. Silbernagel S. und Despopoulos A. (1979) Taschenatlas der Physiologie
1. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart

55. Stolze H. und Forth H. (1983) Eine Antibiotikabehandlung kann durch zusätzliche Immunstimulierung optimiert werden
Der Kassenarzt 23, 1-8

56. Tympner K.-D., Klose P.K., Janka G und Liegel D. (1976) Einfluß intravenös verträglicher Immunglobuline auf die Phagozytose-Leistung der Granulozyten in vitro
Münch. med. Wochenschr. 120, 251-252

57. Vose V.M. and Moudgil G.C. (1975) Effect of Surgery on Tumour-directed Leucocyte Responses
Brit. Med. J. 1, 56-58

58. Wagner H. und Proksch A. (1981) Über ein immunstimulierendes Wirkprinzip aus Echinacea purpurea Moench
Zeitschr. f. angew. Phytotherapie 5,

59. Wagner H. (1983) Immunprophylaxe und Immuntherapie durch Pflanzenpräparate
Zeitsch. f. Allgemeinmed. 59, 1282-1289

60. Wagner H. (1983) Immuntherapie mit Phytopräparaten
Biologische Medizin 12, 6, 528-531

61. Wagner H. (1983) Arzneipflanzen zur Stimulierung der körpereigenen Immunabwehr
Dt. Apoth. Ztg. 123, 8, 392

62. Wagner H. (1984) Phytopräparate zur Immunprophylaxe und Immuntherapie
Biologische Medizin 13, 1, 3-11
63. Wagner H. (1985) Neue Untersuchungen über die immunstimulierende Wirkung einiger pflanzlicher Homöopathika
Biologische Medizin 14, 2, 399-407
64. Wagner H. (1985) Inhaltsstoffe und Pharmakologie der okoubaka-aubrevillei-Rinde
Planta Medica 5, 404-407
65. Wagner H. (1985) In-vitro Phagozytose-Stimulierung durch isolierte Pflanzenstoffe gemessen im Phagozytose-Chemolumineszenz-Modell
Planta Medica 2, 139-144
66. Wagner H., Proksch A., Riess-Maurer J., Vollmar A., Odenthal S., Stuppner H., Jurcic K., Le Turdu M. und Fang J.N. (1985) Immunstimulierend wirkende Polysaccharide aus höheren Pflanzen
Arzneim.-Forschung 35, 7, 1069-1075
67. Wagner H., Bauer R. und Khan J. (1986) Echinacea Drogen
Dt. Apoth. Ztg. 126, 20, 1065-1070
68. Wagner H. (1986) Immunstimulantien und Phytotherapeutika
Zeitsch. für Phytotherapie 7, 91-98
69. Weiß E. (1983) Resistenzsteigerung durch Arzneipflanzen in der Praxis
Zeitsch. f. Phytotherapie 4, 2, 546-548
70. Wendt F. (1982) Kleines Vademecum Haematologicum 2. Aufl., Stormann Verlag Uetersen
71. Werner J. (1984) Medizinische Statistik 1. Aufl., Urban und Schwarzenberg Verlag München

IX. LEBENS LAUF

Name: Rosenhuber
Vorname: Eva-Maria
Wohnort: Münchner Str. 16, 8254 Isen
Geb.-Datum: 11.02.1960 in Isen
Vater: Alfons Ludwig Rosenhuber,
 geb. am 8.9.1927
Mutter: Agnes Rosenhuber, geb. am 13.5.1930
Staatsangehörig-
keit: deutsch
Konfession: römisch-katholisch

Schulausbildung:

9/66 - 7/71 Grund- und Hauptschule Isen
9/71 - 6/80 Gymnasium Gars

Studium: Studiengang Humanmedizin

12/80 - 7/82 Universität Regensburg
24.8.1982 Ärztliche Vorprüfung
11/82 -12/86 Ludwig-Maximilians Universität
 München
19.8.1983 Erster Abschnitt der Ärztlichen
 Prüfung
23.8.1985 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen
 Prüfung
9.12.1986 Dritter Abschnitt der Ärztlichen
 Prüfung
17.12.1986 Approbation als Arzt

An dieser Stelle danke ich herzlich

Herrn Prof. Dr. A. D o e n i c k e und
Herrn Prof. Dr. H. W a g n e r für das Überlassen
des interessanten Themas und die wertvollen Hinweise
und Ratschläge

Frau Dr. K. J u r c i c für die immer gern gewährte
freundliche Unterstützung bei der Durchführung der
Arbeit

Herrn T. B r e i t s a m e t e r für die tatkräftige
Unterstützung bei der Versuchsdurchführung

1945

1946

1947

1948

1949

1950

1951

1952

1953

1954

1955

1956

1957

1958

1959

1960

1961

1962

1963

1964

1965

1966

1967

1968

1969

1970

1971

1972

1973

1974

1975

1976

1977

1978

1979

1980

1981

1982

1983

1984

1985

1986

1987

1988

1989

1990

1991

1992

1993

1994

1995

1996

1997

1998

1999

2000

2001

2002

2003

2004

2005

2006

2007

2008

2009

2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

